UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975

THÈSE

N

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LANG Philippe, René, Charles

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

NÉ LE 24-7-1950 A BOULOGNE-SUR-SEINE

Présentée et soutenue publiquement le *1975*

EXPLORATION DE L'IMMUNITÉ A MÉDIATION CELLULAIRE AU COURS DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ : DÉTERMINATION ET INTÉRÊT DES ROSETTES T

PRÉSIDENT : Monsieur Jean HAMBURGER, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

LANG Philippe, René, Charles

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

NÉ LE 24-7-1950 A BOULOGNE-SUR-SEINE

Présentée et soutenue publiquement le 1975

EXPLORATION DE L'IMMUNITÉ A MÉDIATION CELLULAIRE AU COURS DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ : DÉTERMINATION ET INTÉRÊT DES ROSETTES T

PRÉSIDENT : Monsieur Jean HAMBURGER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes grands parents,

A mes parents,qui m'ont fourni un foyer au sein duquel j'ai toujours trouvé les conditions les meilleures à la réalisation de mes souhaits,

A mon frère, pour sa sollicitude et sa bienveillance à mon égard ; que sa générosité exemplaire trouve ici le témoignage de ma plus profonde admiration,

A ma soeur, pour la profonde affection qu'elle m'inspire ,

A toute ma famille .

A ceux qui m'ont appris ce qu'était l'amitié,

A tous ceux avec qui j'ai partagé joies et peines et qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire

...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548111_0023

A Monsieur le Professeur

Jean HAMBURGER

Membre de l'Académie de médecine,
Membre de l'Académie des sciences ,

qui nous a ouvert les portes de son laboratoire et qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse .

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre profonde admiration et reconnaissance .

...

A Monsieur J.F. BACH

Professeur agrégé,

Docteur es Sciences ,

qui m'a si aimablement admis dans son laboratoire, m'a donné le goût de l'immunologie et a bien voulu me confier le sujet de cette thèse .

Je désire le remercier de l'aide et des conseils qu'il a bien voulu me prodiguer .

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde admiration et de ma gratitude.

...

A M. F. TRON,

Interne des hôpitaux de Paris,

que je tiens à remercier de son aide
et de sa gentillesse qui ont permis
à cette thèse d'être élaborée .

Qu'il veuille bien, en témoignage
d'amitié, accepter toute ma reconnaissance
pour avoir guidé mes premiers pas dans la
spécialité .

...

A tous les membres du laboratoire pour leur gentillesse et leur tolérance à mon égard.

Qu'ils reçoivent ici tous mes remerciements pour les conseils et l'aide dont ils m'ont fait bénéficier .

...

A Monsieur le Docteur Paul LANG,
ancien chef de clinique des hôpitaux
de Paris,

A Monsieur le Docteur François BISSELICHES,
Chef de clinique des hôpitaux de
Paris ,

qui m'ont guidé et aidé durant toutes
mes études de médecine .

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma
sincère reconnaissance et de mon profond
attachement .

...

A Messieurs les Docteurs

MAZZOLA , Chef de clinique

REDJAVI , Chef de clinique

ROBINEAU , Professeur agrégé

SICOT, Chef de clinique

qui m'ont fait bénéficier de leurs connaissances, de leurs conseils et de leur gentillesse .

...

A Monsieur le Professeur ALISON

A Monsieur le Professeur BONFILS

A Monsieur le Docteur CALLEROT

A Monsieur le Professeur DOMART

A Monsieur le Professeur EDELMANN

A Monsieur le Professeur RUBENS-DUVAL

A Monsieur le Professeur TOURNEUR

qui ont été mes maîtres durant mes études de médecine et auxquels je suis particulièrement reconnaissant de l'enseignement qu'ils m'ont inculqué .

...

P L A N

I - Introduction

II - Rappel des résultats des principales techniques d'exploration de l'immunité à médiation cellulaire au cours du L.E.D. (Rosettes T et hormone thymique exceptées) .

III - " Rosettes mouton " chez l'homme - principe ; technique .

IV - " Rosettes mouton " chez 26 lupiques - confrontation des résultats avec ceux de la littérature .

V - Pourcentage de cellules nulles .

VI - Anticorps lymphocytotoxiques (A.L.C.) et Rosettes T .

VII - P.H.A. et Rosettes T .

VIII - Complément et Rosettes T .

IX - V.S. et Rosettes T .

X - Anticorps anti D.N.A. et Rosettes T.

XI - Atteinte rénale et Rosettes T .

XII - Déficit en cellules T et phénomènes auto-immuns :

1/ La maladie des souris NZB/W et NZB/W ,

2/ Application au L.E.D. .

XIII - Conclusion .

XIV - Bibliographie .

I - INTRODUCTION

I INTRODUCTION

Les nombreuses anomalies immunologiques rencontrées au cours du lupus érythémateux disséminé (L.E.D.), l'analogie de cette affection avec certaines maladies immunologiques induites expérimentalement, et avec la maladie spontanée des souris N Z B et de leurs hybrides N Z B/W, amènent à penser que le L.E.D. est une affection auto-immune .

De très nombreux travaux ont déjà été consacrés à l'étude de l'immunité humorale au cours du L.E.D., alors que l'immunité à médiation cellulaire a longtemps été le parent pauvre, essentiellement faute de techniques maniables et reproductibles . Cette étude est pourtant d'un intérêt fondamental : les lymphocytes T (lymphocytes thymo-dépendants) supports de l'immunité à médiation cellulaire, paraissent en effet jouer un rôle majeur dans la prévention de l'auto-immunité ; leur éventuelle diminution numérique et/ou fonctionnelle pourrait être responsable du développement des auto-anticorps (1)(43) .

L'étude fonctionnelle des lymphocytes T fait appel à des tests " in vivo " et à des cultures de lymphocytes " in vitro " ; les résultats sont souvent contradictoires selon les auteurs, et les tests in vitro sont souvent de signification mal comprise .

A côté de ces tests qui ont pour but d'étudier certaines fonctions des cellules T, a été découverte (5) chez l'homme une technique permettant l'évaluation directe du pourcentage des lymphocytes T par rapport à l'ensemble de la population lymphocytaire : c'est la technique connue sous le nom de " Rosettes mouton " ou " Rosettes T " ou encore " Rosettes E (érythrocytes Rosettes) .

...

Ainsi, en plus de l'étude qualitative, devenait-il possible de faire une étude quantitative de ces lymphocytes ; une restriction cependant s'impose : cette technique de mesure du nombre de cellules T fait appel à une propriété caractéristique de ces cellules chez les sujets normaux, celle précisément de former des rosettes, fonction qui dans le L.E.D. pourrait elle-même être déficiente .

Cette technique fut donc appliquée à l'étude des lymphocytes du sang de malades lupiques ; ses données sont confrontées aux résultats de quelques autres paramètres biologiques, et notamment à ceux des anticorps lymphocytotoxiques qui pourraient être impliqués dans la genèse de la maladie .

Les données de la littérature tant en ce qui concerne l'immunité à médiation cellulaire dans le L.E.D., que les connaissances sur la maladie des souris N Z B et N Z B/W viendront de façon résumée s'ajouter à l'étude de 26 lupus érythémateux disséminés observés dans le service du Pr J. HAMBURGER et qui ont été l'objet de nombreuses investigations dans son laboratoire d'immunologie clinique (Pr. J.F. BACH).

...

II - Rappel des résultats des principales techniques de l'exploration de l'immunité à médiation cellulaire dans le L.E.D. (Rosettes T et hormone thymique exceptées .

...

Intradermo réactions avec des antigènes bactériens et mycosiques communs (tableau 1)

La réactivité apparaît soit normale, soit diminuée, selon les auteurs et les antigènes testés :

- GOLDMANN (33) trouve une réactivité normale aux tests cutanés réalisés avec la tuberculine, le candida et le trichophyton, chez tous les 24 lupus étudiés .
- FOAD (30) utilise comme antigènes le virus ourlien, le candida et la tuberculine : chez les 20 L.E.D. testés (10 jeunes, 10 âgés), la réactivité est normale par rapport aux témoins .
- BLOCK (17) teste 20 L.E.D. par la streptokinase-streptodornase (SK-SD), le trichophyton, le candida, l'histoplasma, la tuberculine . Une seule réactivité est diminuée, celle vis-à-vis de la tuberculine (aucun L.E.D. ne réagit) .
- PATY (63) rapporte dans une étude de 12 L.E.D. une diminution de réactivité uniquement vis-à-vis de la SK-SD . Les réponse au candida et à la tuberculine ne sont pas significativement différentes de celles des témoins .
- BITTER et BITTER (16) montrent chez 10 L.E.D. une absence de réactivité vis-à-vis de chacun des 7 antigènes suivants : SK-SD, trichophyton, histoplasma, coccidioïdine, virus ourlien, monilia albicans, tuberculine . 9 sujets témoins sur 10 répondent à deux antigènes ou plus .
- HORWITZ (40) rapporte également une diminution significative de réactivité vis-à-vis de la SK-SD, du trichophyton et du candida chez 14 L.E.D. testés .
- HAHN , dans une première étude (38) teste 33 L.E.D. et dans une seconde (39) 39 L.E.D. par le trichophyton et la tuberculine ; il note une diminution significative de la fréquence des réponses positives chez les L.E.D. par rapport aux témoins .

Enfin, TOH (77) étudie la réactivité cutanée à la SK-SD, au trichophyton, à la tuberculine, au virus ourlien et au

...

candida chez 9 L.E.D. et la trouve diminuée notamment vis-à-vis de la tuberculine, du virus ourlien et du trichophyton.

Réactivité cutanée des L.E.D. aux antigènes Bactériens et fungiques communs

Auteurs	Tuberculine	Candida	Trichophyton	SK-SD	Histoplasma	Virus ourlien	Coccidioidine
Goldman (33)	nle	nle	nle	N.F.	N.F.	N.F.	N.F.
Foad (30)	nle	nle	N. F.	N.F.	N.F.	nle	N.F.
Block(I7)	↓	nle	nle	nle	nle	N.F.	N.F.
Paty (63)	nle	nle	N.F.	↓	N.F.	N.F.	N.F.
Bitter(I6)	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Horwitz (40)	N.F.	↓	↓	↓	N.F.	N F.	N.F.
Hahn (38) (39)	↓	N.F.	↓	N.F.	N.F.	N.F.	N.F.
Thob (77)	↓	↓	↓	↓	N.F.	↓	N.F.

nle = normale

↓ = diminuée

N.F.= non faite

() = références

Cultures de lymphocytes en présence d'antigènes bactériens et mycosiques communs .

- HAHN et OSTERLAND (38(39) étudient la transformation des lymphocytes in vitro sous l'action de la tuberculine . Dans leur première étude (15 L.E.D.) comme dans leur seconde (22 L.E.D.), le taux de transformation lymphoblastique est normal comparé à celui des témoins .
- SENYK (66) montre que l'aptitude des lymphocytes à proliférer est normale sous l'action de la tuberculine, de la SK-SD et du candida : tous les malades sauf 2 sont sensibles à au moins 1 antigène, beaucoup le sont aux 3 ; ces résultats sont en contradiction avec ceux de PATY et SIENKNECHT (63) qui, utilisant les mêmes antigènes chez 20 lupus, trouvent une diminution significative,par rapport aux témoins, de l'incorporation de thymidine tritiée .
- d'étude la plus récente (30) montre une réponse normale à la stimulation par les antigènes non nucléaires.

La capacité de répondre à un nouvel antigène non nucléaire : l'hémocyanine fut testée in vivo et in vitro par quelques auteurs :

la réponse in vitro est diminuée selon PATY (63) ;
normale in vivo chez les jeunes, et diminuée chez les sujets âgés (selon FOAD et collaborateurs) .

...

Cultures de lymphocytes en présence de Phytohemagglutinine (P.H.A.)

1/ Pour certains auteurs, la réponse est normale :

. PATRUCCO obtient des réponses normales dans les 12 L.E.D. étudiés (61) .

. HORWITZ (40) obtient des réponses identiques à celles des sujets contrôles (tuberculine) et ce sont les mêmes malades qui ont à la fois une dépression de l'hypersensibilité retardée et une réponse normale à la P.H.A. .

. GULBENKIAN (30) note une stimulation normale par la P.H.A. chez 22 des 24 L.E.D. étudiés (les deux L.E.D. non stimulés sont sous corticoïde et l'un d'entre eux reçoit de l'azathioprine). Par ailleurs, le niveau de base de prolifération, c'est-à-dire le niveau de réponse spontanée sans addition de mitogène à la culture, est plus bas chez les témoins que chez les lupus ; cette dernière donnée est différente de celle obtenue par SENYK (66) pour qui le niveau de base est plus bas chez les lupiques que chez les témoins ; mais après stimulation par la P.H.A. , la réponse est bonne ; ceci combiné avec un niveau de base abaissé entraine une augmentation de l'index de stimulation ;

. Enfin, pour FOAD (30) l'index de stimulation chez les lupiques n'est pas différent de celui des témoins .

2/ Pour d'autres auteurs, la réponse in vitro des lymphocytes à la P.H.A. est diminuée :

- il en est ainsi pour LAGRUE et collaborateurs (46), pour DORMONT et collaborateurs (28) ; ce dernier dans son étude de 11 L.E.D., met en évidence une hypostimulation d'autant plus nette que les doses de P.H.A. sont plus faibles.

- de même SUCIU-FOCA et collaborateurs étudiant 40 L.E.D., montre une réactivité diminuée des lymphocytes à la P.H.A; (75) . Si la réactivité est le plus souvent identique dans les sérums autologues et homologues, il est des cas où elle est diminuée dans le serum autologue par rapport à la culture dans le sérum homologue et d'autres cas où la réactivité est plus grande dans le sérum autologue que dans le sérum homologue.

...

PATRY et collaborateurs (63) ne trouvent pas de corrélation entre la réponse diminuée à la P.H.A. chez 20 L.E.D. et la réponse aux tests cutanés .

- selon DELBARRE et collaborateurs (26), la réponse à la P.H.A. dépend du stade évolutif :
le taux de transformation lymphoblastique est nul ou très diminué lors des poussées, comparable à celui des témoins lors des rémissions complètes, intermédiaire et significativement différent de celui des sujets normaux lors de rémissions incomplètes .

- selon COUSAR (23) la réactivité des lymphocytes est normale quand les cellules lavées sont cultivées dans du sérum A B standard, mais diminuée quand les lymphocytes de L.E.D. sont cultivées en présence de sérum autologue ; de plus, le sérum des lupiques diminue la réactivité à la P.H.A. des lymphocytes de sujets sains . Le fractionnement du sérum lupique sur colonne de cellulose retrouve l'activité inhibitrice dans la fraction Ig G. cet anticorps non cytotoxique est appelé L.R.G. (lymphocyte regulatory gammaglobuline) . Cependant pour WERNET et collaborateurs (80) la réactivité à la P.H.A. de leucocytes de L.E.D. ou de sujets sains n'est pas affectée par le sérum de lupus .

- enfin, dans une étude toute récente MALAVÉ et collaborateurs (51) montrent que les lymphocytes du sang périphérique de L.E.D. actifs ont une réponse diminuée à la P.H.A., surtout quand de faibles doses sont utilisées ; les sérums de ces malades avaient un effet inhibiteur, indépendant de la présence d'anticorps lymphocytotoxiques, sur la réponse à la P.H.A. de lymphocytes de sujets normaux ; à côté d'un déficit cellulaire proprement dit les auteurs pensent que cette hyporéactivité pourrait être dûe à des facteurs inhibiteurs plasmatiques .

...

Culture des lymphocytes en présence de P. H. A.

Réponse normale	Réponse diminuée	Réponse variable
Patrucco et col.	Dormont et col.	Delbarre et col:
Morwitz et col.	Lagrue et col.	diminuée en poussée
Benyk et col.	Paty et col.	normale en Rémission complète
Good et col.	Suciu-Foca et col.	Cousar: diminuée dans sérum autologue
Goldman et col.	Malavé et col.	nle dans sérum standard A.B.

Réponse des lymphocytes aux cellules allogéniques : culture mixte de lymphocytes (M.L.C.) .

La M.L.C est également un moyen permettant d'étudier l'immunité à médiation cellulaire ; la population lymphocytaire stimulante est traitée par la mitomycine ou est irradiée ce qui l'empêche de proliférer .

La transformation et la prolifération observées ne reflètent alors que la réactivité des lymphocytes d'un seul des deux donneurs de cellules (one-way mixed leucocyte cultures ou culture uni-directionnelle) ; encore faut-il, si on veut étudier l'immunité à médiation cellulaire, faire abstraction d'un paramètre fondamental de la M.L.C. : la disparité antigénique entre populations stimulée et stimulante dont l'importance régit l'amplitude de la réaction : cette abstraction est possible si chaque population lymphocytaire est testée contre un échantillon de cellules allogéniques comprenant la majorité des spécificités H.L.A. .

- BITTER (16) comme lors de la réponse à la P.H.A., ne trouve pas de stimulation significative .

- COUSAR (23) retrouve le même phénomène dans la M.L.C. que celui observé lors de la culture avec la P.H.A. c'est-à-dire une stimulation normale dans le sérum standard A B et une réactivité diminuée en présence de sérum autologue ce qu'il attribue au L.R.G.

Selon WERNET (80) les lymphocytes des malades lupiques sont recouverts d'anticorps diminuant leur réponse lors de la M. L.C. mais non leur réponse à une stimulation par la P.H.A. : une pré-incubation à 37°c. pendant 12 heures suivie d'un lavage fait retrouver aux lymphocytes leur réactivité vis-à-vis des cellules allogéniques, mais non vis-à-vis de la P.H.A. ; la réactivité diminue à nouveau si on ajoute à la M.L.C. le surnageant de la culture de 12 heures à 37°c., ou le sérum autologue .

- SIEGAL et collaborateurs (68) supposent également que de tels anticorps pourraient être responsables du blocage de la M. L.C.

...

- Selon SUCIU-FOCA (75), la moyenne des réponses lors de la M.L.C. est significativement plus basse que celle des témoins aussi bien en présence de sérum normal homologue qu'en présence de sérum autologue . Cependant, chez certains patients, la réactivité au M.L.C., tout comme celle observée lors des cultures en présence de P.H.A., est plus basse dans le sérum autologue que dans le sérum homologue, alors que chez certains autres malades, la réactivité est plus grande dans le sérum autologue que dans le sérum homologue .

Particulièrement intéressante est l'étude de WILLIAMS et collaborateurs (82) qui met en évidence une activité suppressive sur la M.L.C. de sujets normaux, de 26 % des 27 sérums lupiques étudiés ; cette activité suppressive est liée aux Ig G. . Elle n'existe que si le sérum contient des anticorps lymphocytotoxiques, mais tous les sérums contenant des A.L.C. n'ont pas d'activité suppressive ; une des interprétations suggérée par les auteurs est que ces Ig G. sont des anticorps bloquants, réagissant avec des antigènes de surface des cellules participant à la M.L.C. et les masquant empêchant ainsi la réaction de se produire ; à la différence de beaucoup d'autres auteurs (23, 68, 75, 80) ces anticorps selon eux ne sont pas dirigés contre les antigènes HL-A. . De tels anticorps pourraient témoigner d'un effort de l'organisme pour se protéger contre l'agressivité de certains de ses propres lymphocytes

...

Intradermo réactions et cultures de lymphocytes en présence d'antigènes nucléaires et d'auto-antigènes .

AZOURY (3,4) utilisant des leucocytes autologues et homologues obtient toujours des réactions intra-dermiques positives . Cet auteur (3,4), de même que ORES et LANGE (60) d'une part et GOLDMANN (4) d'autre part, utilisant le D.N.A. natif ne retrouvent aucun test cutané positif chez les témoins, la positivité allant de 21 à 48 % chez les malades . GOLDMANN (33) utilise de nombreux antigènes nucléaires (Désoxyribonucléohistone : D.N.H. - Désoxyribonucléoprotéine : D.N.P., D.N.A. natif et dénaturé de thymus de lapin et de thymus de veau) .

a) En ce qui concerne les tests cutanés :

83 % des L.E.D. répondent à 1 antigène ou plus,
contre 25 % seulement des témoins ;

la réponse est souvent plus intense chez les lupiques et elle n'est pas altérée par le traitement ; la positivité de l' I.D.R. au D.N.A. natif de thymus de veau est selon lui en corrélation avec le renforcement périphérique de la fluorescence nucléaire .

b) in vitro 46 % des 24 malades (11 malades) et 4% des témoins ont des lymphocytes qui répondent à 1 antigène ou plus ; parmi ces 11 malades, 7 ont des tests cutanés positifs avec l'antigène correspondant .
Selon GOLDMANN, la posivité de la réponse in vitro au D.N.A. de thymus de lapin est en corrélation avec l'existence d'une glomérulonéphrite active .

In vivo et in vitro, l'antigène donnant la plus grande fréquence de résultats positifs est le D.N.P.

SENYK (66) étudie également la réponse in vitro à de nombreux antigènes nucléaires: histone, nucléohistone, D.N.A. et 2 R.N.A. double chaine synthétique, polymère I'un des acides inosinique et cytidylique poly I, poly C, l'autre des acides adénylique et uridylique poly A, poly U ; la réponse est significativement augmentée par rapport aux témoins pour les poly A, poly C et pour les antigènes nucléaires testés ensemble ; elle ne l'est que modérément pour le D.N.A. et la nucléohistone

...

vis-à-vis desquels aucune réponse positive n'est obser chez les témoins . Aucune corrélation ne fut trouvée entr anticorps anti D.N.A. et réactivité in vitro .

Il est à noter qu'en utilisant le collagène qui est un auto-antigène , SENYK note une augmentation de la fréquence de posivité .

Enfin, parmi les auteurs trouvant également une stimulation significative des cultures de lymphocytes par le D.N.A., citons PAIRUCCU (62) (11 L.E.D. sur 12 positifs ; 2 témoins sur 12), BARTFELD (15) qui montre par ailleurs la production de M.I.F. (Migration inhibitory factor) par les lymphocytes de L.E.D. cultivés en présence de D.N.A. , DELBARRE (26) qui estime qu'il s'agit d'un phénomène spécifique du L.E.D. , mais surtout observé lors des rémissions complètes .

En revanche, d'autres auteurs : CHIEREGATO et FALDARINI (22) FARDAL (29), BLOCK (17) ne trouvent pas une plus grande fréquence de positivité aux tests cutanés chez les lupiques par rapport aux témoins . HAHN (39) aboutit aux mêmes résultats aussi bien pour la stimulation par l'A.D.N. in vivo qu'in vitro, et là encore, la réactivité des lymphocytes est trouvée sans corrélation avec la présence des anticorps anti-D.N.A.

...

Test de migration en présence d'A.D.N. des leucocytes au cours du L.E.D.

Dérivé du test d'inhibition de la migration des macrophages utilisé chez l'animal, il est généralement admis que l'inhibition de la migration des leucocytes en présence d'un antigène traduit un état d'hypersensibilité retardée vis-à-vis de cet antigène et extériorise la sécrétion de M.I.F. (Migration inhibiting Factors).

Aussi ce test fut-il utilisé dans le L.E.D. afin de mettre en évidence une hypersensibilité vis-à-vis de l'A.D.N. . Cependant, les difficultés d'interprétation de ce test dans le cas de l'utilisation de l'A.D.N., sa place discutée au sein des tests explorant l'immunité cellulaire font que, dans ce rappel des principales données des techniques d'exploration de l'immunité à médiation cellulaire appliquées au L.E.D., sa place sera réduite et cette étude ne se réfèrera qu'à quelques auteurs français :

Pour MOUNIAS et collaborateurs (57) la migration est inhibée dans 18 cas sur 28 ; les cas négatifs correspondent tous à des malades sous traitement . Les 33 sujets contrôles ne donnent pas de réponse positive, en revanche une positivité est retrouvée chez 11 des 17 collagénoses étudiées . Ils estiment que ce test n'est pas corrélé avec les anticorps circulants, ni avec la présence de complexes immuns . Il est à noter que ce test reste souvent positif dans les L.E.D. en poussée .

Selon DORMONT et collaborateurs (28), l'inhibition en présence d'A.D.N. natif ou dénaturé est constaté dans 42 % des cas parmi les 48 L.E.D. certains, dans 58 % des cas de lupus " probables " ou " possibles " , mais aussi dans 42 % des cas de glomérulonéphrite non lupique, faisant perdre au test toute spécificité . Ces auteurs conçoivent mal que ce test témoigne d'une H.S.R. dans la mesure où le même A.D.N. dans

leur expérience personnelle est incapable de stimuler les cellules en culture .

L'interprétation de ce test est d'autant plus difficile qu'il est réalisé en un temps ne permettant pas d'extérioriser l'éventuelle secrétion de M.I.F. ;

Il leur semble peu probable que des anticorps cytophiles anti-A.D.N., ou que d'autres anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes puissent expliquer l'inhibition de la migration . L'hypothèse formulée est celle d'un pouvoir inhibiteur leucocytaire non spécifique de l'A.D.N. , seul ou combiné à des produits de secrétion cellulaire, dans un certain nombre de circonstances pathologiques .

En somme, rien ne prouve que ce test est en corrélation avec une hypersensibilité à l'A.D.N.

C'est volontairement que ne sera pas détaillée dans ce premier chapître une méthode toute récente et fondamentale dans l'exploration de l'immunité à médiation cellulaire : le dosage de l'hormone thymique circulante par le test des rosettes . Ce possible " meneur " des manifestations pathologiques ne serait pas, parmi tous ces autres tests, la vedette qu'il peut justement revendiquer dans l'état actuel de nos connaissances ; aussi les perturbations de son taux sérique ne seront elles envisagées qu'au chapître étiopathogénique .

...

Confrontation des résultats et des hypothèses .

- 1°) - Il n'existe pas un seul même <u>antigène non nucléaire</u> qui, testé par les différents auteurs, donne constamment une anergie .

  <u>BITTER et BITTER</u> (16) pensent que l'anergie aux antigènes exogènes communs pourrait être un moyen de diagnostic précoce du L.E.D. et que cette anergie est peut-être même nécessaire au développement de l'auto-immunité .

  Selon HAHN (39) cette anergie serait en partie responsable des infections fréquentes des lupiques et selon lui l'I.D.R. à la tuberculine est inadéquate pour dépister une tuberculose chez un lupique .

- 2°) Seul, parmi les auteurs mentionnés, PATY (63) trouve une diminution de réactivité in vitro des lymphocytes aux antigènes bactériens ; HAHN (39) trouvant une réponse normale in vitro à la tuberculine, alors qu'il la trouve diminuée lors des tests cutanés, conclut à un <u>déficit sélectif de l'immunité à médiation cellulaire</u> .

- 3°) Les résultats des tests à la <u>P.H.A.</u> sont très variables ; il faut cependant rappeler que la spécificité de ce mitogène vis-à-vis des lymphocytes T n'est peut-être pas absolue et que la quantification de la transformation est difficile , rendant ce test particulièrement complexe d'interprétation . Les résultats anormaux soulèvent deux hypothèses :
  1- il pourrait s'agir d'un <u>trouble fonctionnel intrinsèque aux lymphocytes T</u> (26,28) ,
  2- il pourrait également s'agir d'<u>anticorps " bloquant "</u> les sites réactifs des lymphocytes à la P.H.A. (26, 27) .

- 4°) La réactivité diminuée des lymphocytes en M.L.C. est attribuée par la majorité des auteurs à des <u>anticorps bloquant</u> certains antigènes leucocytaires et notamment les antigènes HL-A.. (40,68,75,80) ; l'effet de stimulation sur la M.L.C. (75) de certains sérums lupiques s'expliquerait par la présence de complexes antigènes-anticorps, selon SUCIU-FOCA.

...

- 5°) DORMONT (28), et BLOCK(17) dans une moindre mesure, mettent en doute la valeur de la positivité des tests cutanés aux antigènes nucléaires ; selon eux, il pourrait s'agir d'une interaction locale A.D.N.-anticorps antinucléaire plutôt que d'une manifestation d'hypersensibilité retardée (H.S.R.) Bien que certains auteurs trouvent les tests toujours négatifs chez les témoins (3,4,33) (vis-à-vis de l'A.D.N.) le fait qu'il n'en soit pas de même pour tous les auteurs (15,17,22, 39) enlève toute spécificité à ce test cutané à moins qu'une réaction positive aux antigènes nucléaires ne témoigne d'une diathèse lupique (33) .

- 6°) Plus que sur la disparité souvent observée chez un même malade entre les réponses in vivo et in vitro aux antigènes nucléaires, la majorité des auteurs insiste sur l'absence de corrélation entre anticorps anti-D.N.A. et réactivité in vitro des lymphocytes au D.N.A. ; ceci fait suggérer à HAHN (39) deux hypothèses :

    1- Il pourrait exister une anomalie des mécanismes de contrôle entre les deux types d'immunité ;

    2- Le D.N.A. pourrait être un antigène thymo-indépendant ne nécessitant que peu ou pas de cellules T pour la formation d'anticorps ; cette dernière hypothèse est également soulevée par SENYK (66) qui en émet également une autre : l'A.D.N. bien thymo-dépendant serait rendu thymo-indépendant grâce à un antigène thymo-indépendant (l'A.R.N. par exemple) qui agirait comme mitogène des cellules B .

DELBARRE (26) note cependant que la transformation des lymphocytes en présence de D.N.A. est essentiellement rencontrée lors des rémissions complètes ; il ne trouve pas de corrélation facteurs antinucléaires (F.A.N.) et transformation in vitro, mais il n'est pas évident qu'un taux élevé de F.A.N. s'accompagne nécessairement d'anticorps anti-A.D.N. ; si on suppose que lors des rémissions complètes, le taux d'anticorps anti - D.N.A. tend à se normaliser, on aboutit à la corrélation suivante : test in vitro au D.N.A. positif - anti-D.N.A. normal ou presque - s'il en était ainsi, on pourrait imaginer

...

que lors des poussées de la maladie, les lymphocytes sont recouverts d'anticorps anti-A.D.N. les empêchant de réagir in vitro, alors que lors des rémissions leur surface est libérée de ces anticorps cytophiles ; DELBARRE estime que l'absence de réactivité lors des poussées de la maladie est dûe à la disparition des cellules sensibilisées de sang périphérique .

- 7°) Le test d'inhibition de la migration des leucocytes en présence d'A.D.N. manque de spécificité (28) et rien ne dit qu'il témoigne d'une hypersensibilité à l'A.D.N. (28) .

- 8°) Le traitement, tout au moins la corticothérapie semble de peu d'influence sur les réactions ; notons toutefois que GOLDMANN (33) pense que la disparité des résultats entre tests cutanés et tests in vitro aux antigènes nucléaires peut s'expliquer en partie par le traitement et que MOULIAS (57) ne trouve de négativité à son test d'inhibition de la migration que que chez les malades sous traitement .

Que peut-on finalement conclure de ces tests d'exploration de l'immunité cellulaire ?

- Tout d'abord il est possible de les séparer en deux grandes catégories : une première catégorie englobant les tests cherchant à mettre en évidence un déficit de l'immunité cellulaire (I.D.R. et réactivité in vitro aux antigènes bactériens et fungiques communs, test à la P.H.A.) et une deuxième catégorie recouvrant les tests qui ont pour but la mise en évidence d'une hypersensibilité aux antigènes nucléaires et notamment à l'A.D.N. (I.D.R. et transformation in vitro en présence d'A.D.N. ; inhibition de la migration des leucocytes en présence d'A.D.N.) .

- Ensuite, à l'intérieur de chacune de ces deux grandes catégories, les corrélations quant à la signification théorique de ces différents tests ne sont pas toujours évidentes ; et il est fort possible que ce ne soit pas les mêmes populations de cellules T impliquées dans plusieurs de ces tests .

Si le plus souvent chez le sujet normal (où l'immunité à

...

médiation cellulaire est supposée intacte) il existe une corrélation entre ces différents tests, chez le lupique les discordances sont fréquentes ; à vrai dire, des résultats apparemment discordants obtenus par un même auteur selon les tests qu'il utilise, ne sont pas surprenants dans la mesure où l'on fait deux hypothèses :

1°/ ces différents tests explorent des fonctions différentes des cellules T, peut-être même des populations différentes .

2°/ dans le L.E.D., il existe un déficit sélectif de l'immunité à médiation cellulaire .

Beaucoup plus difficile à comprendre sont les résultats contradictoires observés d'un auteur à l'autre ; et dans l'ensemble si on peut dire qu'il existe des anomalies de l'immunité cellulaire dans le L.E.D., il serait bien aventureux par ces tests de préciser ces anomalies . Explorant certaines conséquences d'une perturbation de l'immunité à médiation cellulaire, ces tests ne peuvent en expliquer la nature . C'est grâce à des tests explorant les échelons, cellulaire proprement dit et vraisemblablement hormonal, que l'on pourra espérer comprendre la nature de ces troubles .

...

III " ROSETTES MOUTON " CHEZ L'HOMME

Principe -

Technique -

Principe de la méthode .

Qu'est-ce que la technique des rosettes ?

La technique des rosettes est une méthode de visualisation de récepteurs à la surface des cellules . Le principe est le suivant (42) : les cellules soupçonnées porteuses du récepteur sont mélangées à des cellules " signal " qui ont à leur surface la substance correspondante liant le récepteur ; cette subtance est soit présentée naturellement à la surface de la cellule, soit couplée artificiellement à celle-ci . Les cellules portant le récepteur s'entourent alors des cellules " signal " et forment des rosettes .

Qu'est-ce qu'une rosette T ?

C'est une rsoette formée d'un lymphocyte T entouré de globules rouges de mouton .

Qu'est-ce qui permet d'affirmer que l'élément central de la rosette est un lymphocyte T ?

Les arguments sont nombreux :

1) L'impossibilité pour la majorité des auteurs d'inhiber la formation des rosettes par les sérums anti-immunoglobulines (19,42,45,85) ;
2) la possibilité d'inhiber la formation des rosettes par un sérum spécifique anti T (33) .
3) L'enrichissement en cellules formant des rosettes spontanées, de la population lymphocytaire non adhérente à une colonne de billes de verre recouverte d'anti-immunoglobuline (33) . De telles populations ont par ailleurs pour la majorité des auteurs une réponse augmentée vis-à-vis de la P.H.A. (25) .
4) Les lymphocytes formant des rosettes complément, qui sont essentiellement des lymphocytes B, ne forment pas de rosettes-mouton (42) .
5) L'impossibilité de former des rosettes-mouton avec des cultures de lymphocytes reconnues comme possédant un haut

...

niveau d'Ig. de surface (45) .

6) Presque 100 % des lymphocytes thymiques forment des rosettes-mouton (6) .

7) L'antigène H.L.T. (Human Thymus-lymphoïd tissue) est spécifique des cellules thymo-dépendantes : presque toutes les cellules du sang périphérique formant des rosettes moutons sont H.T.L. positives . Les cellules formant des rosettes E.A.C. (erythrocyte - antibody - complement) sont toujours H.T.L. négatives (87) .

8) Les carences immunitaires portant sur la lignée B sont associées à un nombre normal ou élevé de rosettes-mouton, alors que les carences immunitaires portant sur les cellules T sont associées à des nombres diminués de rosettes T (86) .

Toutes les cellules T forment-elles des rosettes-mouton ?

- La somme des cellules B (détectées par immunofluorescence et par les rosettes E.A.C.) et des cellules T détectées par la méthode des rosettes-mouton est très souvent inférieure à 100 % .

La différence peut en partie être attribuée à l'existence de cellules nulles n'ayant ni marqueur T, ni marqueur B, comprenant peut-être une population de lymphocytes précurseurs des cellules T .

M. PAPAMICHAIL (61) pense que ce test ne détecte qu'une sous population de cellules T - J.F. BACH (9,11) suggère que ce test détecte des cellules T immatures car les cellules thymiques formées en grande partie de cellules immatures, forment pratiquement toutes des rosettes dans des conditions techniques où seule une partie des lymphocytes périphériques T en forment . Selon P. GERGELY (31) toutes les cellules T ont des récepteurs pour les globules rouges de mouton, mais le test des rosettes ne détecte pas toutes ces cellules ; il propose d'utiliser à la place de g.r.m., des membranes de ces mêmes globules, car selon lui le g.r.m. est une particule trop lourde pour des lymphocytes qui auraient peu de récepteurs .

- En somme, il apparaît que les rosettes-mouton, dans des conditions techniques optimales, détecte la grande majorité des cellules T.

...

La liaison est-elle de nature immunologique ?

Elle ne l'est certainement pas au sens où les lymphocytes réagiraient contre un antigène par des récepteurs spécifiques de surface : un nombre élevé de cellules T forme des rosettes ; ce nombre est trop élevé pour être expliqué par la liaison de cellules immunocompétentes réactives contre les G.R.M. (9,11,42), cette absence de spécificité antigénique des récepteurs responsables de la formation des rosettes-mouton différencie ce test des rosettes-mouton observées chez la souris : en effet, chez celle-ci, par plus de 1 pour mille des lymphocytes se lient à des G.R.M. : les lymphocytes en cause dont des cellules productrices d'anticorps anti G.R.M. et les cellules reconnaissant spécifiquement cet antigène (8) .

De plus, il est possible de former des rosettes mixtes avec les lymphocytes humains (6) .

Enfin, le traitement des G.R.M. par le formol (9,11) leur fait perdre leur capacité de se lier aux lymphocytes humains, alors qu'ils conservent toute leur antigénicité .

Ceci dit, la nature du mécanisme de formation des rosettes-mouton reste inconnue .

Avant de terminer ce chapître, il faut signaler quelques notions importantes :

a) - le nombre de rosettes T du sang périphérique diminue avec l'âge, ceci pouvant être dû soit à une réelle diminution du nombre de cellules T circulantes, soit à un changement de leur état fonctionnel (21) .

b) - Il existe différents inhibiteurs de la formation des rosettes T ; parmi eux, il faut noter :

1°) le sérum antilymphocytaire (S.A.L.), ce qui a reçu une application clinique dans la mesure où la capacité d'inhibition des rosettes par le S.A.L. est correlée avec son activité immunosuppressive in vivo - aussi, pour juger de l'activité d'un S.A.L. avant usage clinique, ce test est-il pratiqué (6) -

...

2°) l'azathioprine (19) utilisée dans le dosage de l'hormone thymique et en immunothérapie .

Ainsi le test des rosettes-mouton présente-t'il un grand intérêt ; détectant de façon élective les lymphocytes T, et ainsi marqueur de ces cellules, il est la méthode la plus simple pour numérer les cellules T chez l'homme .

...

TECHNIQUE des ROSETTES T. (9,11)

I - Réactifs .

1/ - Ficoll : solution à 9 % dans de l'eau distillée .
- Triosil 75 % : solution ramenée à 34 % par addition d'eau distillée .

10 volumes de Triosil à 34 % sont mélangés à 24 volumes de Ficoll à 9 %

2/ - Milieu de Hanks .

hématies de mouton fraîches .
sérum de veau foetal décomplémenté et absorbé par des globules rouges de mouton et des hématies humaines (1 volume de sérum + 1 volume de globules rouges de mouton + 1 volume d'hématies humaines 1 heures à 37° c.); cette absorption est nécessaire afin déviter l'agglutination des globules rouges de mouton dans la préparation des rosettes .

II - Technique .

1) Isolement des lymphocytes

- Le sang humain est recueilli sur héparine (Liquémine Roche) .
- Le sang est dilué au tiers dans du liquide de Hanks (1 volume de sang - 2 volumes de Hanks) .
- Un volume du mélange Ficoll-Triosil est mis dans un tube de plastique de 10 ml ; on y dépose 3 volumes de sang dilué en en prenant soin de ne pas mélanger les deux phases .
- Après 20 minutes de centrifugation à 400 g (1750 tours-minute), l'anneau des lymphocytes et le surnageant sont recueillis et centrifugé 10 minutes à 2400 tours-minute .
- Le culot lymphocytaire est lavé 2 fois dans environ 2 ml de Hanks par une nouvelle centrifugation de 10 minutes à 1250 tours-minute .

...

- Les lymphocytes sont numérés en prenant soin d'éviter de compter les monocytes . Enfin, la suspension de lymphocytes est ajustée à 5000 lymphocytes par mm^3 .

2) Préparation des G.R.M. (globules rouges de mouton)

Les globules rouges de mouton frais sont lavés trois fois au sérum physiologique en centrifugeant chaque fois 5 minutes à 3000 tours-minute ; on numère les globules rouges que l'on ajoute à 150.000/mm^3

3) Formation des Rosettes

Dans un tube à hémolyse de 5 ml sont mis :

0,1 ml de lymphocytes à 5000/mm^3
0,1 ml de globules rouges de mouton à 150.000/mm^3
0,14 ml de Hanks
0,12 ml de sérum de veau foetal décomplémenté .

Cette préparation est mise à incuber 30 minutes à 37° c., puis centrifugée 5 minutes à 1250 tours-minute et mise à réfrigérer à 4° pendant environ 21 heures ; elle est enfin, remise en suspension de façon très douce (roller 10 tours-minute) jusqu'à disparition du culot (1 minute environ) . Après un repos de quelques minutes au réfrigérateur, la lecture est faite sur cellules de MALLASEZ .

La rosette est définie par l'adhérence d'au moins 3 G.R.M. autour d'un lymphocyte .

Certaines rosettes contenant plus de 8 à 10 G.R.M. ont l'aspect de morula masquant le lymphocyte .

Les résultats sont exprimés en nombre de rosettes pour 100 lymphocytes .

La liaison du lymphocyte avec les G.R.M. est très faible, aussi les conditions techniques doivent-elles être optimales ; il faut, en particulier, insister sur deux points dont le respect est nécessaire pour obtenir un nombre maximal de rosettes T :

. . .

1°) Il est nécessaire de faire l'incubation en deux temps : à 37 ° c. pendant environ ½ heure et à 4° c. durant plusieurs heures (une nuit entière) .

2°) Il est important que la remise en suspension se fasse en douceur .

Ces conditions étant réunies, le nombre de lymphocytes formant des rosettes dans le sang périphérique humain est régulièrement trouvé supérieur à 50 % (entre 50 et 80 %)

Patients étudiés

. Il s'agit de 26 lupus érythémateux disséminés .

. Leur âge varie de 14 à 60 ans, la moyenne étant de 34 ans .

. Ces L.E.D. comprennent 23 femmes et 3 hommes .

Lors de la première investigation immunologique

7 sont sans traitement
4 sont sous corticothérapie
2 sont sous plaquenil
1 est sous penicillamine + aspirine
2 ont des traitements non précisés

IV - ROSETTES-MOUTON CHEZ 26 LUPIQUES

- CONFRONTATION DES RESULTATS AVEC CEUX DE LA LITTERATURE .

I Rosettes T chez 26 lupiques

Pour les malades ayant eu plusieurs numérations de rosettes, seule est tenue compte ici de la première quantification.

Malades	% Rosettes T malades	% Rosettes T Témoins	Traitement
Han	60	73	--------
Jou	73	75	Plaquenil (600 mg
Bou	40	50	Plaquenil
Ban	76	83	Corticoïde (30 mg
Ela	70	77	? cortancyl)
Iza	60	74	--------
Jav	61	74	Corticoïde (20 mg
Cat	42	60	-------- cortancyl)
Mar	60	56	Corticoïde
Da Si	66	74	--------
Pal	74	80	--------
Gon	60	65	Corticoïde(5mg
Che	85	72	Pénicillamine + Cortancyl)
Cam	70	64	?
Lac	42	73	--------
Cam	52	60	--------
Vas	20	82	--------
Fia	61	65	--------
Cha	60	76	--------
Sam	16	53	--------
Le Ch.Ch.	43	60	--------
Perin. C	60	80	--------
Bay	57	73	--------
Sar	36	81	--------
Dal	66	74	--------
Mie	74	82	--------
Moyenne	57 %	70,6 %	

Que faut-il retenir de ces données ?

1°) - Le pourcentage moyen de rosettes T chez les témoins est de 70,6% ce qui est le pourcentage habituellement retrouvé dans le laboratoire d'immunologie clinique de J.F. BACH .

aucun résultat n'est inférieur à 50 % considéré comme la valeur normale minimale ;

89 % des témoins ont des pourcentages de rosettes T supérieurs à 60 % (3 témoins seulement ont des rosettes T comprises entre 50 et 60 %) .

2°) - Le pourcentage moyen de rosettes T chez les malades est de 57 % ; la différence entre les pourcentages moyens des malades et des témoins est hautement significative : ($p < 1°/_{oo}$ aussi bien par le test de comparaison de deux moyennes de grands échantillons, que par le t test) .

Cependant, 27 % seulement des malades a un pourcentage de rosettes T inférieur à 50 % (7 malades sur 26) . Bien que la différence soit souvent peu importante, il est assez remarquable que pour un malade donné, le pourcentage des rosettes soit toujours inférieur à celui du témoin correspondant, sauf 3 cas où le pourcentage du malade est supérieur à celui du témoin, mais dans ces cas, la normalité du pourcentage des rosettes T chez le malade ne fait aucun doute .

Aussi, en plus de la valeur absolue du résultat des rosettes T, ne paraît-il pas négligeable de comparer ce résultat à celui du témoin, notamment quand le pourcentage chez le malade est compris entre 50 et 60 % .

S'il ne semble pas possible d'affirmer qu'un résultat est anormal quand, supérieur à 50 %, il est néanmoins nettement inférieur au pourcentage du témoin, il n'est pas possible non plus d'affirmer la normalité du résultat .

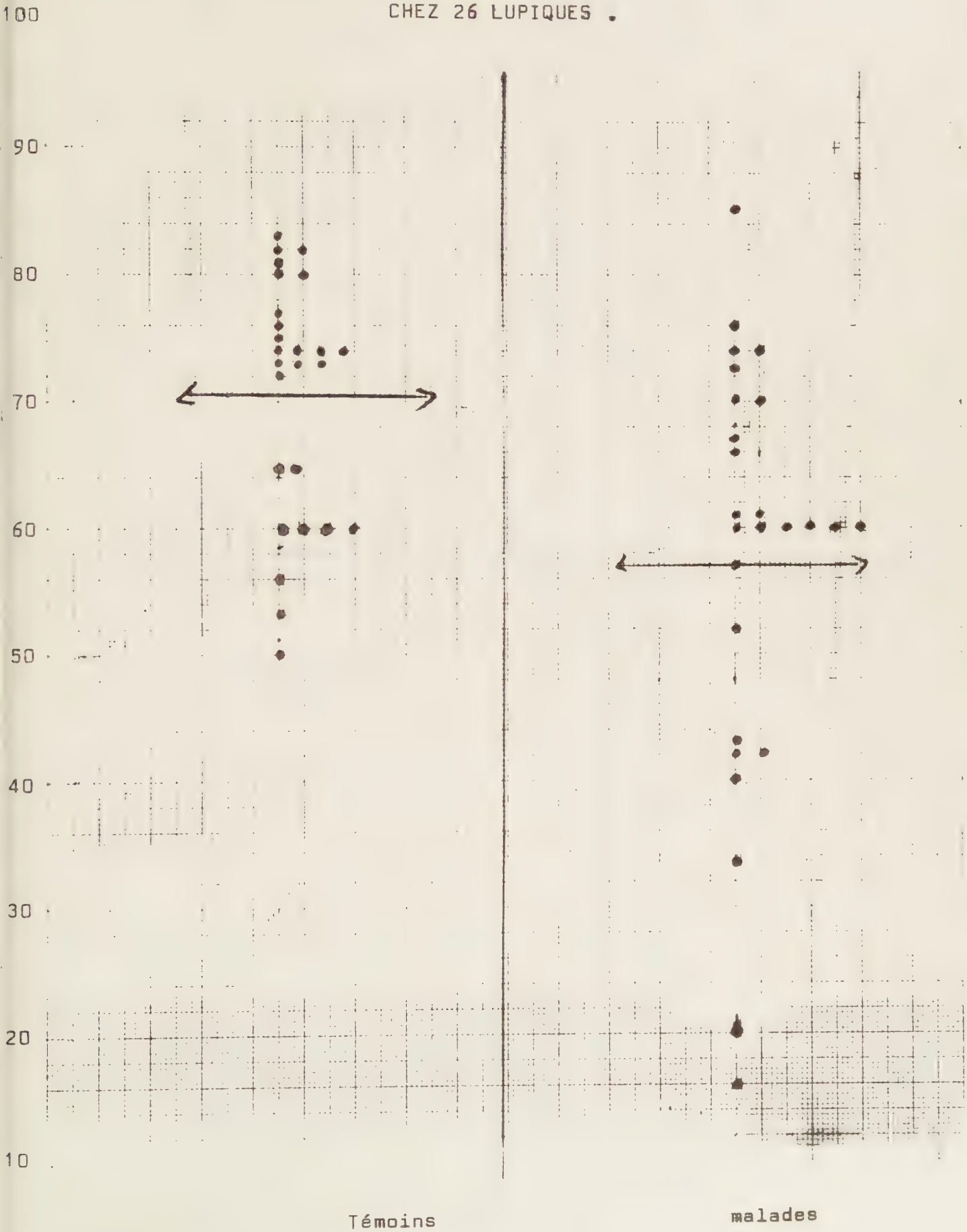
3°) - Dernier élément, l'analyse des courbes montre une beaucoup plus grande dispersion des chiffres des rosettes T chez les malades que chez les témoins (estimation de l'écart-

...

type s : malade s = 16,83 - Témoin s = 9,69).

ROSETTES T

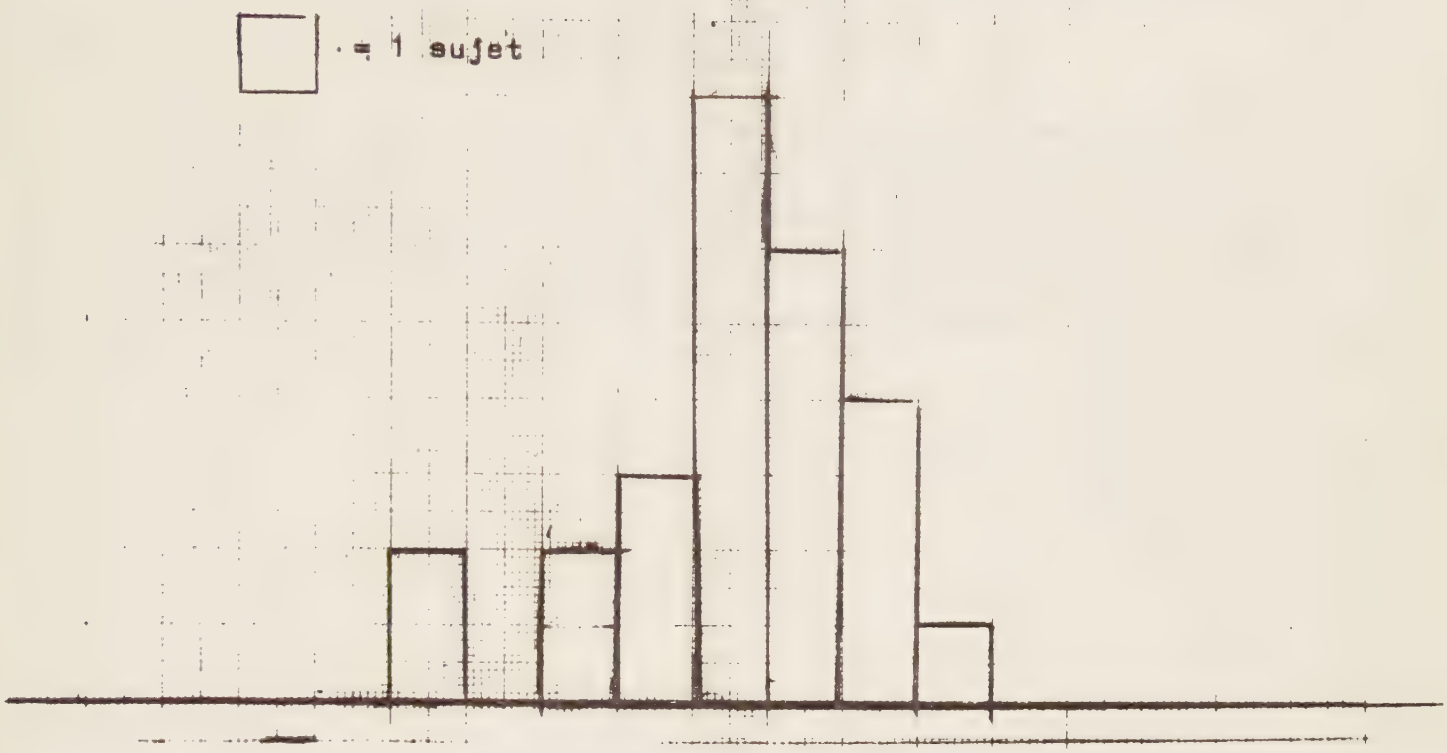
CHEZ 26 LUPIQUES .



REPARTITION DES ROSETTES T

chez 26 LUPIQUES

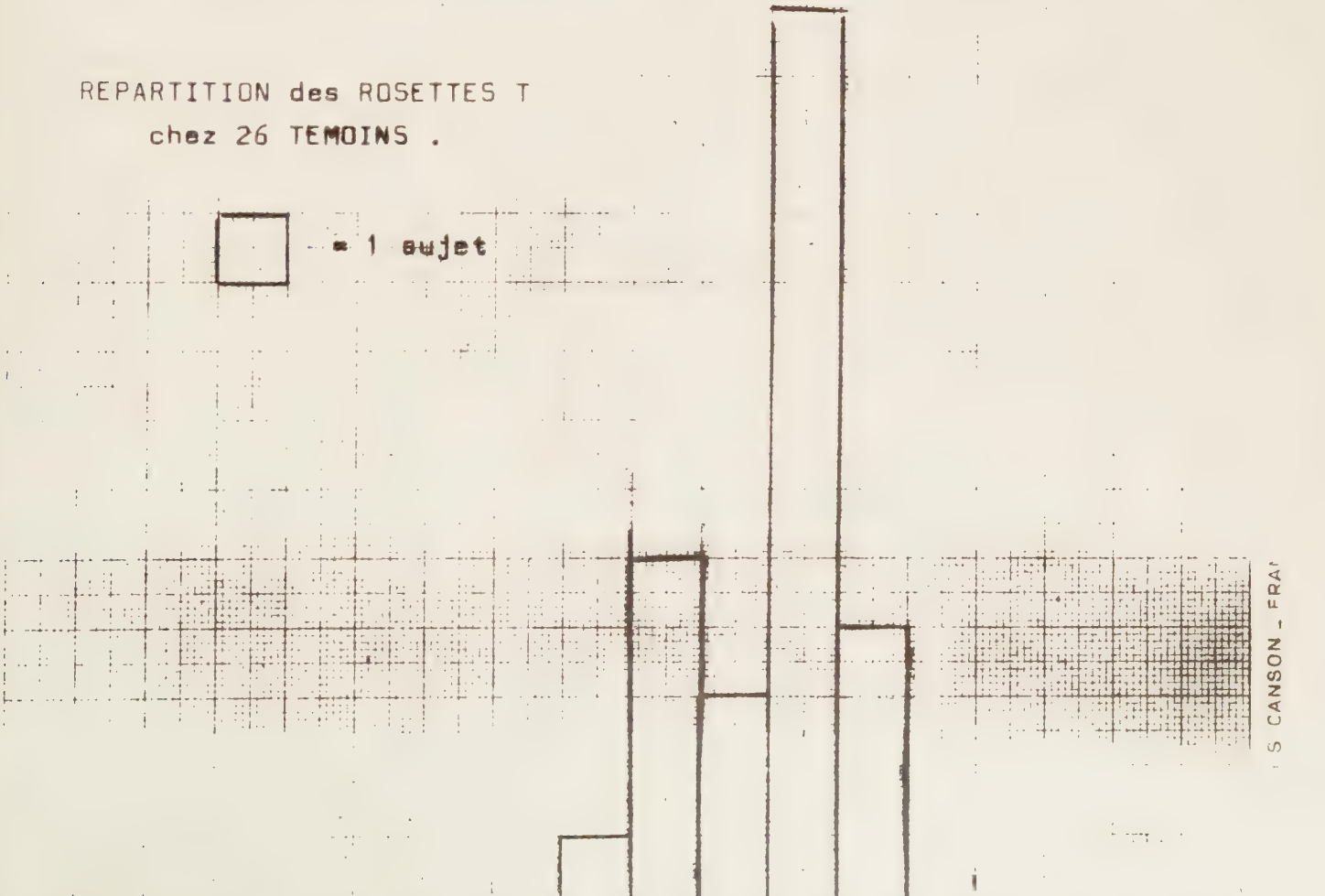
□ = 1 sujet



REPARTITION des ROSETTES T

chez 26 TEMOINS .

□ = 1 sujet

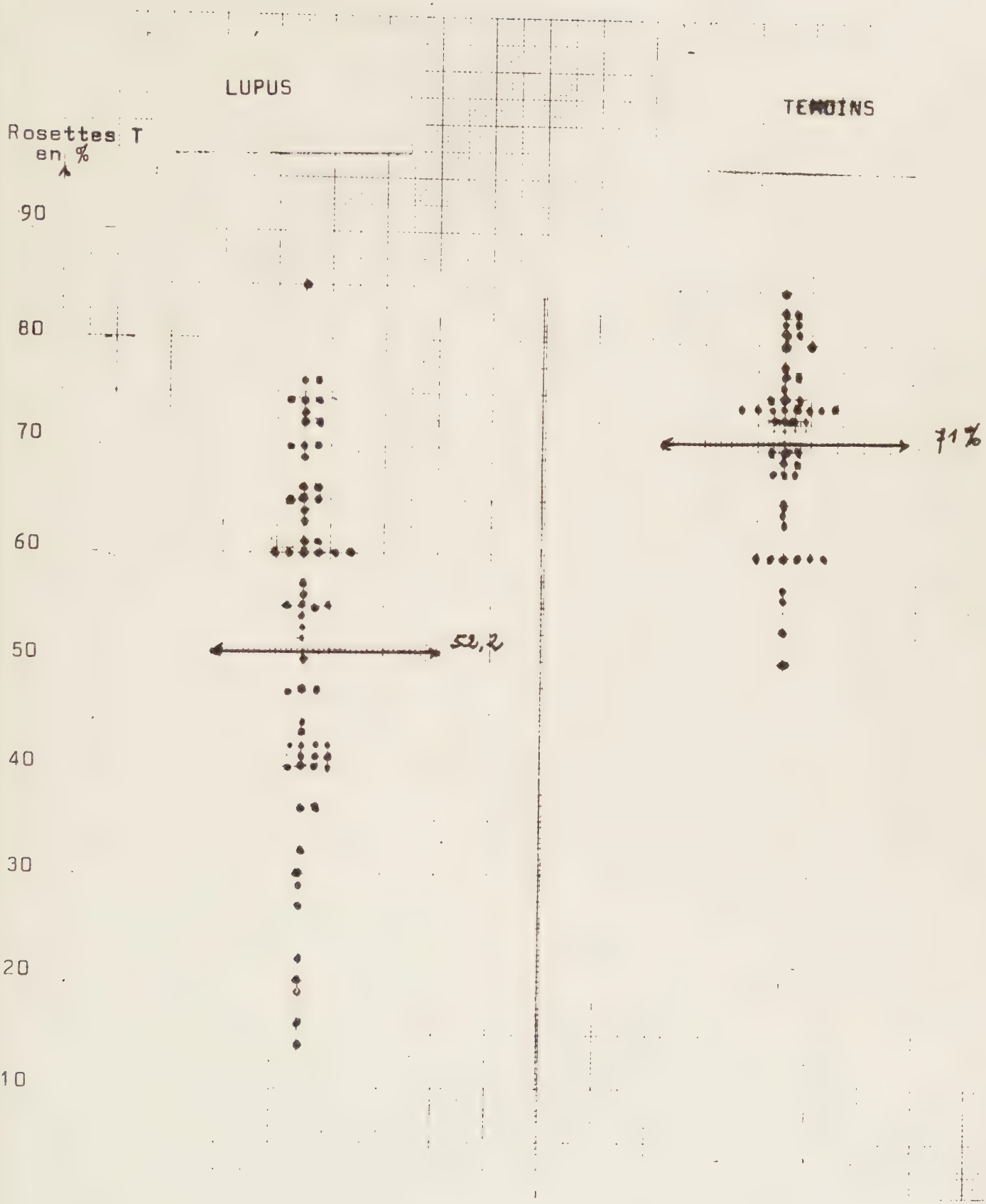


S CANSON - FRA

Nous n'insisterons par sur la moyenne des rosettes T observées dans 65 échantillons sanguins correspondant aux 26 malades ; cette étude a en effet moins de valeur dans la mesure où certains malades ont eu de nombreuses numérations et d'autres n'en ont eu que très peu et où le type de traitement est variable selon le malade .

Aussi, ne ferons-nous que mentionner la moyenne des pourcentages de rosettes T pour l'ensemble de ces 65 échantillons : R.T. : 52,2 % ; la moyenne des témoins (54 témoins) étant de 71 % . Cette dernière donnée confirme par ailleurs la moyenne observée chez les 26 premiers témoins .

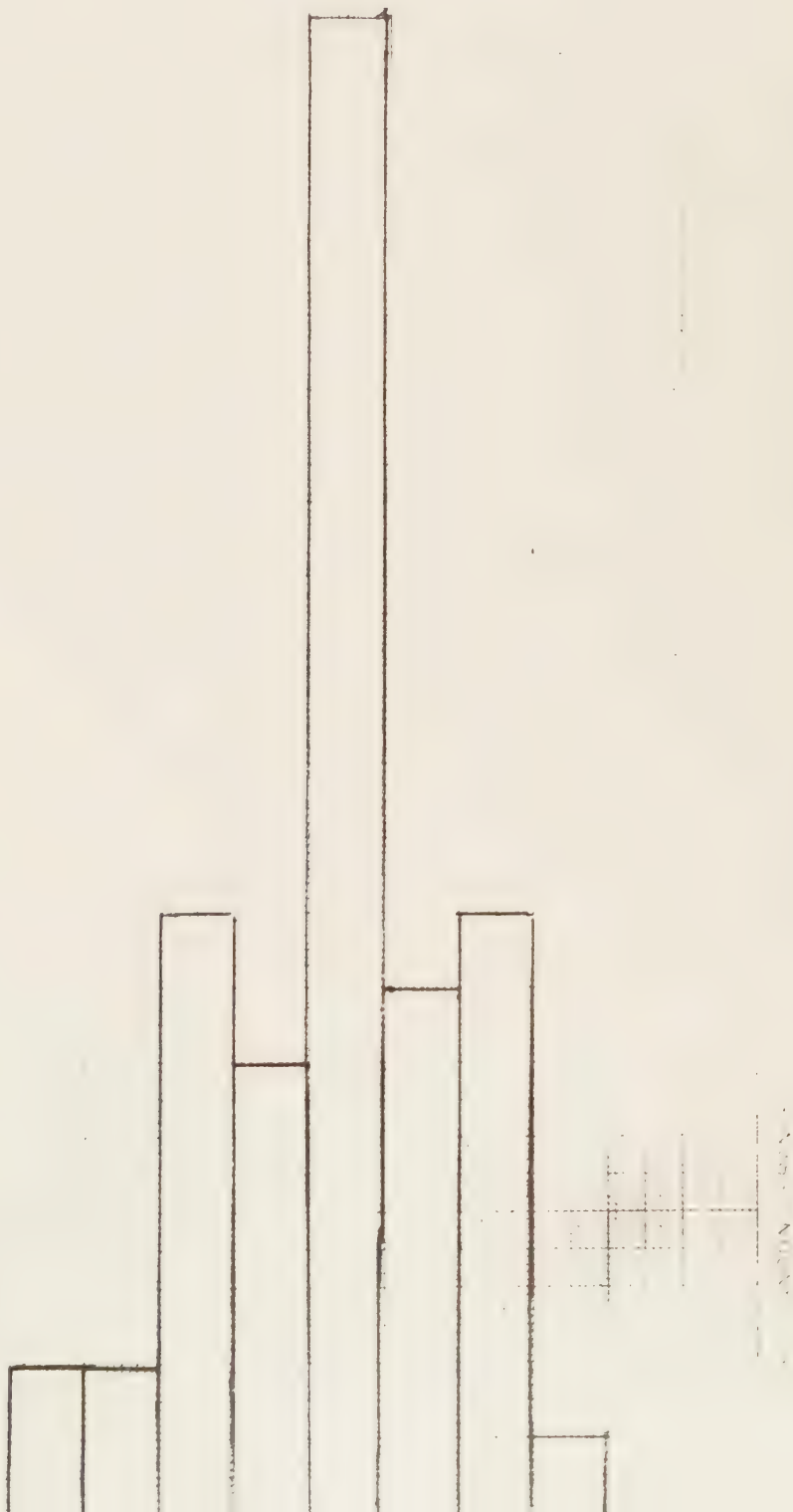
...


LUPUS
TEMOINS
Rosettes T en %
90
80
70
60
50
40
30
20
10
52,2
71 %

REPARTITION des ROSETTES T

chez 54 TEMOINS

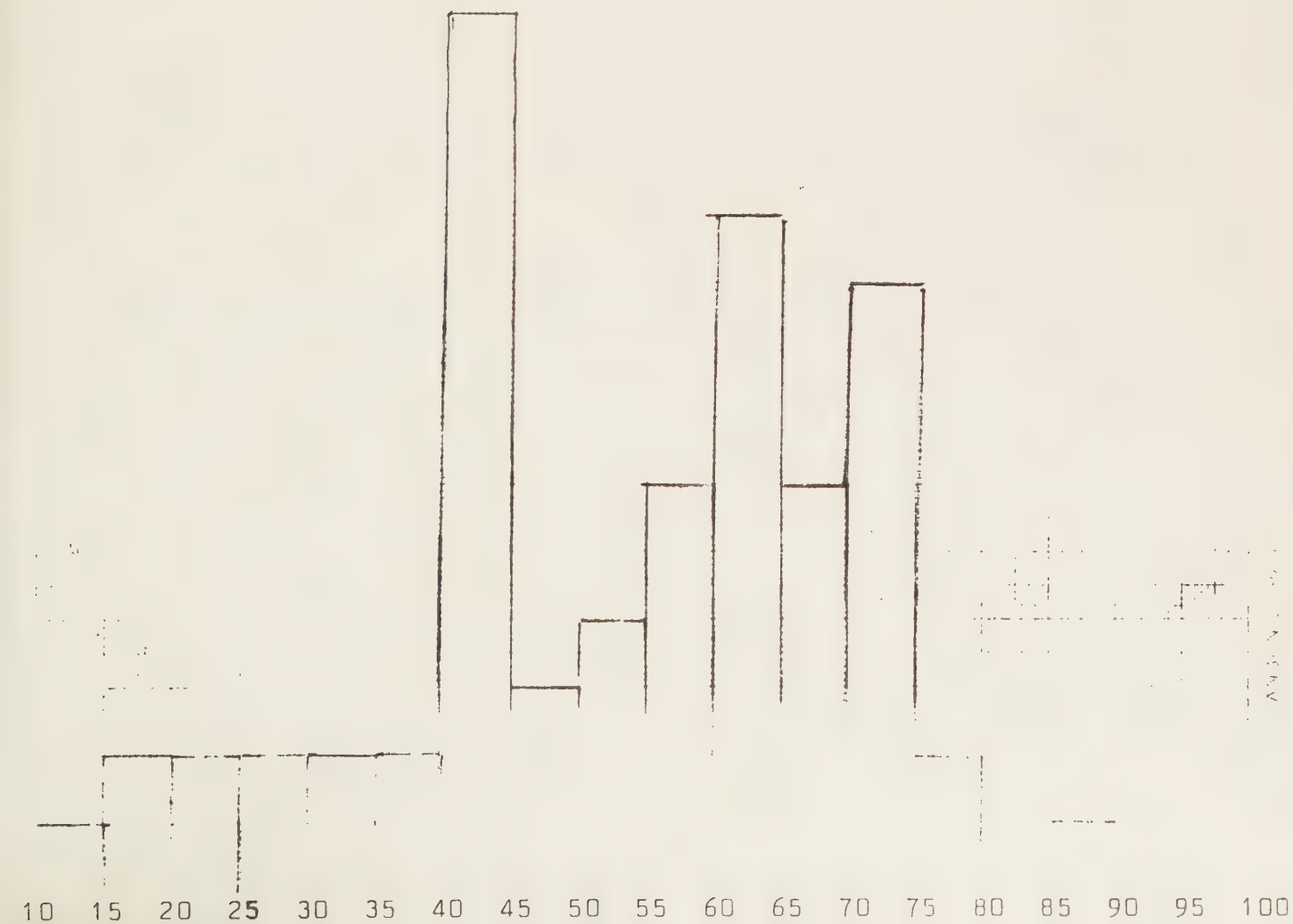
échelle □ = 1 sujet



REPARTITION de 65 ROSETTES T de 26 SUJETS

LUPIQUES

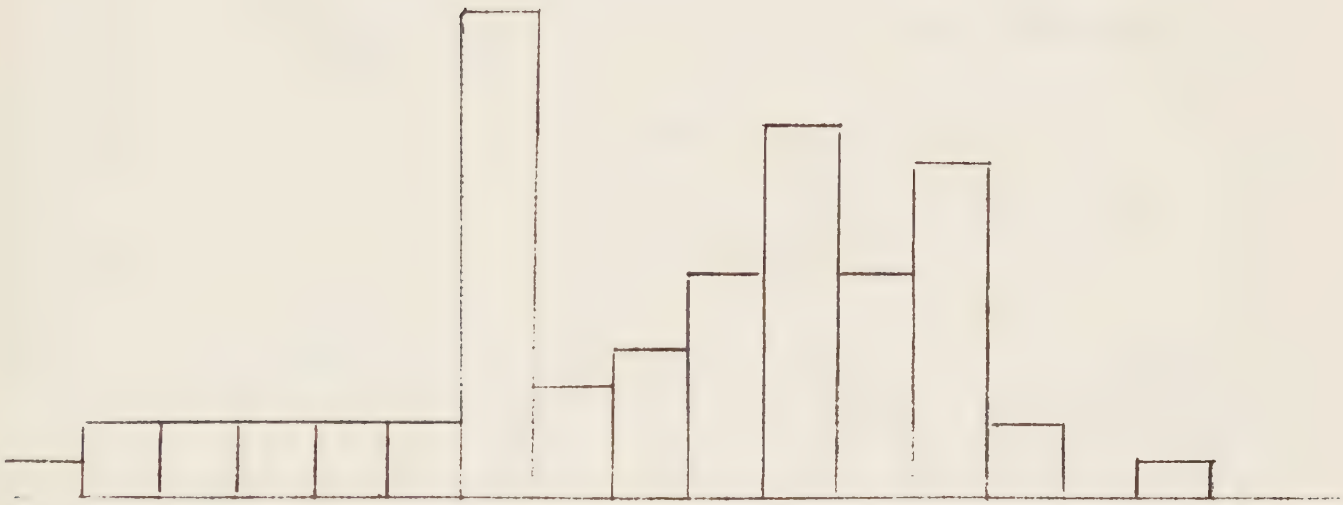
échelle □ = 1 sujet



échelle □ = 2 sujets

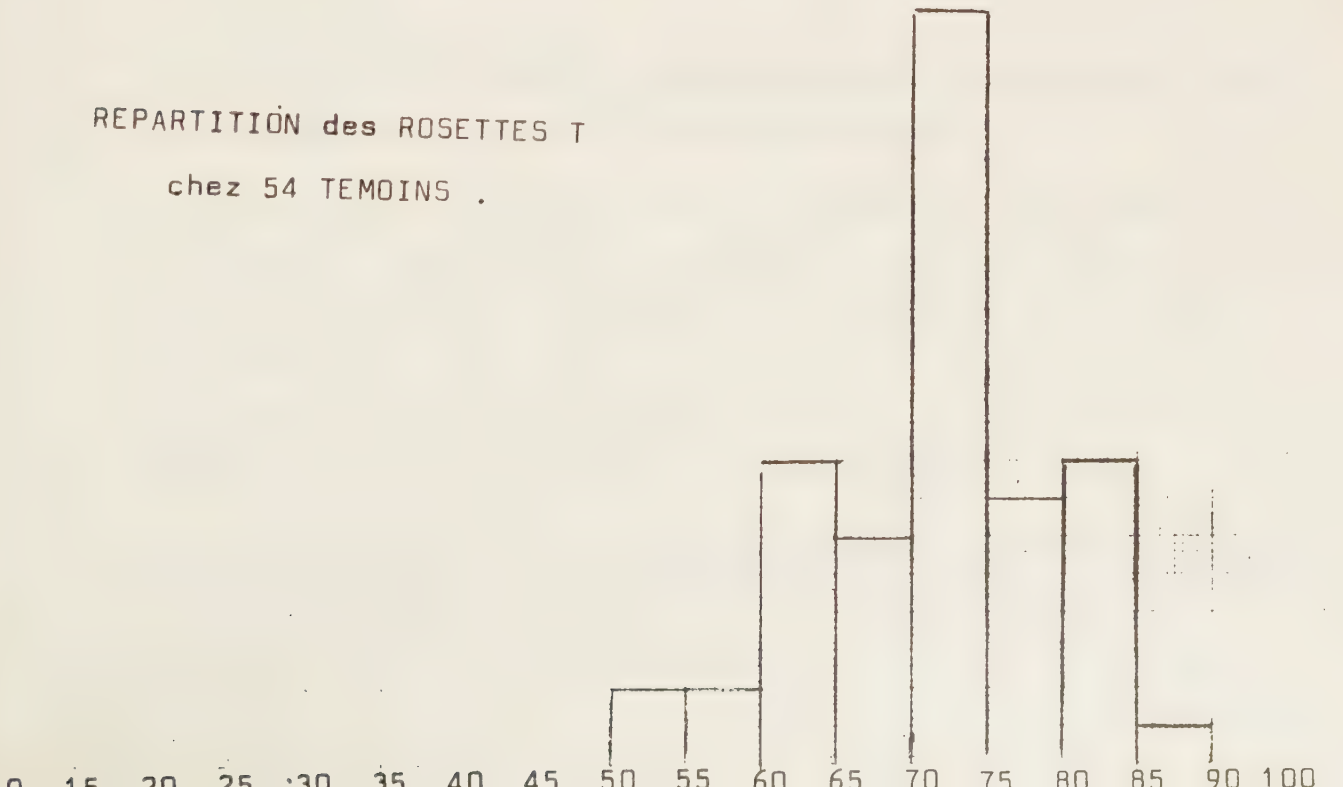
REPARTITION de 65 ROSETTES T

de 26 SUJETS LUPIQUES .



REPARTITION des ROSETTES T

chez 54 TEMOINS .



Lymphocytose - nombre absolu de Rosettes T et pourcentage de Rosettes T

Cette étude porte sur 21 L.E.D. et ne concerne que les premiers résultats de chaque malade (tableau

A/ - 11 L.E.D. ont une lymphopénie (nombre de lymphocytes < 1500 mm^3) soit - 52,3 % .

Parmi eux 9 sont sans traitement
1 est sous Endoxan + Cortancyl
1 est sous Plaquenil

- Parmi les 10 L.E.D. ayant une lymphocytose normale ($1500 >$ mm^3)

5 sont sous traitement corticoïde
1 est sous Plaquenil
1 est sous Penicillamine + aspirine
3 sont sans traitement .

Selon DELBARRE (26), dans le cadre du L.E.D., la corticothérapie augmente la lymphocytose en exerçant une action favorable sur le cours de la maladie . Par conséquent, le pourcentage réel de lymphopénie est vraisemblablement supérieur à celui observé .

B/ - Il n'existe pas de lymphopénie sans diminution du nombre absolu des rosettes T et réciproquement .

Ceci n'est pas surprenant dans la mesure où normalement les cellules T représentent la population principale des lymphocytes circulants et où le déficit est supposé porter essentiellement sur les lymphocytes thymo-dépendants .

On admet que la limite inférieure de la normale du nombre absolu de rosettes T est de 750 ($1500 \frac{x50}{100}$) .

C/ - Existe-t'il des cas où un pourcentage diminué de rosettes T coexiste avec un nombre absolu normal de cellules T ?

2 malades sur 21 ont un pourcentage de rosettes T diminué

. . .

(43 %, 41%) coexistant avec une lhymphocytose normale et donc un nombre absolu de cellules T normal . Ceci laisse supposer que le nombre de cellules T a augmenté de façon beaucoup moins importante, s'il a augmenté, que le nombre des autres cellules B et/ou nulles . De tels cas sont contre l'hypothèse d'une libération des cellules B du contrôle des cellules T suppressives par simple diminution de ces dernières, à moins que n'existe une certaine spécificité de ce contrôle fai sant que la perte de ces éventuelles cellules T suppressives spécifiques ne se reflète pas dans la simple quantification des cellules

D/ - Existe-t'il des cas où un pourcentage normal de rosettes T coexiste avec une diminution du nombre absolu de rosettes T ?

Ces cas existent (6 malades) et sont même, a priori, plus nombreux que les cas où à la fois le nombre absolu et le pourcentage de rosettes T sont diminués .

Deux hypothèses sont possibles : la première valable pour tous ces 6 malades, la deuxième pour certains d'entre eux ; elles aboutissent à des conclusions très voisines, ce qui fait qu'on ne peut éliminer ni l'une ni l'autre .

1°) Le pourcentage de rosettes T est considéré en effet comme normal :

Sa coexistence avec un nombre absolu diminué de rosettes T peut s'expliquer par le fait que le déficit porte parallèlement sur le nombre absolu de cellules T et sur le nombre absolu de cellules B et/ou nulles .

Trois éventualités :

1/.le déficit porte sur les cellules T, B, et nulles ; dans ce cas les pourcentages respectifs des T, B, et nulles restent sensiblement normaux et la somme des pourcentages des T et des B est voisine de la normale ;

2/.le déficit porte sur les T et B, mais nons sur les cellules nulles ; Dans ce cas le pourcentage de B est diminué et le pourcentage de cellules nulles augmenté ; la somme des pourcentages des T et des B est théoriquement inférieure à la normale ;

...

3/.le déficit porte sur les cellules nulles et les T, mais non sur les B ; dans ce cas le pourcentage de rosettes T restant normal, le pourcentage de cellules nulles est diminué et le pourcentage de cellules B est augmenté ; la somme des pourcentages T + B est théoriquement supérieure à la normale .

2°) En étudiant les pourcentages des rosettes T de ces 6 malades on constate que dans plusieurs cas, au moins 3, le pourcentage de rosettes T, bien que supérieur à 50 %, est nettement inférieur à celui du témoin :

Ray :	57 %	- témoin :	73 %
Poi :	57 %	- témoin :	75 %
Gau :	52 %	- témoin :	60 %

On peut alors supposer que le pourcentage de rosettes T est en fait diminué et ceci nous ramène au cas : diminution du nombre absolu de rosettes T - diminution de leur pourcentage ; une telle hypothèse suppose une certaine spécificité mais non absolue de la lymphopénie pour les cellules T .

Cinq éventualités théoriques :

1 - % T↓ - % B↓ - % cellules nulles↑ => % T + % B < nle
2 - % T↓ - % B nl - % cellules nulles↑ => % T + % B < nle
3 - % T↓ - % B↑ - % cellules nulles↓ => % T + % B > nle
4 - % T↓ - % B↑ - % cellules nulles nl => % T + % B : nl
5 - % T↓ - % B↑ - % cellules nulles↑ => % T + % B < nle

En se référant à la Ière hypothèse (voir tableau) : 4 malades ont un déficit qui semble porter sur les cellules T et les B mais non sur les cellules nulles et 2 ont un déficit globalement proportionnel (Iza et Gau) .

En se référant à la 2ème hypothèse (voir tableau), le déficit de ces deux derniers malades semble porter de façon préférentielle sur les T et les B .

Au total, il existe au moins 10 cas de lymphopénie et seulement 5 cas de diminution du pourcentage des rosettes T ; la lymphopénie est donc au moins deux fois plus fréquente que la diminution du pourcentage des rosettes T.

Tout ceci pour dire que les rosettes T évaluées en pourcentage ne reflètent que l'équilibre par rapport aux autres cellules ; il est bien évident que l'équilibre peut être rompu sans que la lymphocytose totale ne change . Selon que l'on désire étudier l'équilibre des cellules T par rapport aux autres populations lymphocytaires ou le pool circulant de lymphocytes T, il faut, dans le premier cas, employer le test des rosettes exprimé en pourcentage, et, dans le second cas, étudier la valeur absolue des cellules T . En pratique, les deux sont nécessaires .

...

Noms	Lymphocytose normale ⩾ 1500	Nombre absolu de Rosettes : normal ⩾ 750	% de Rosettes T normal ⩾ 50%	% de Rosettes B normal ⩾ 10%
Ble	Normale	normal	74	
Jou	Normale	normal	73	
Ben	Normale	normal	76	
Inv	Normale	normal	61	
De Pie	Normale	normal	66	
Dub	Normale	normal	60	
Cha	Normale	normal	85	
Pin	Normale	normal	61	
Sou	Normale	normal	41	
De Cha. Ch	Normale	normal	43	
Mao	Diminuée	diminué	36	
Gut	Diminuée	diminué	42	
Luc	Diminuée	diminué	42	
Ven	Diminuée	diminué	20	
Hen	Diminuée	diminué	60	9* (T:20)
Ray	Diminuée	diminué	57	8
Iza	Diminuée	diminué	60	11 (T:12)
Poi	Diminuée	diminué	57	4 (T:12)
Aul	Diminuée	diminué	74	2
Gau	Diminuée	diminué	52	12 (T:11)
Bou	Diminuée	diminué	40	13 (T:13)
				(T :) = témoin

- Lymphocytose - nombre absolu de Rosettes T
- pourcentage de Rosettes T .

* le % des B est calculé par la technique des rosettes complément .

Confrontation de ces résultats avec ceux de la littérature .

La quantification des lymphocytes T peut se faire par deux méthodes principales :

1°) - par la technique des rosettes précédemment décrite ,

2°) - par l'utilisation d'un sérum anti T (53,81,83) préparé par injection de thymocytes humains à un lapin ; ces sérums doivent être absorbés plusieurs fois par des cellules de leucémie lymphoïde chronique (L.L.C.) supposée être une source de cellules B . La quantification se fait par immunofluorescence indirecte

Selon WILLIAMS et collaborateurs (81,83) le pourcentage de lymphocytes T détectés par cette méthode varie chez le sujet normal entre 55 et 90 % avec une moyenne de 75,3 % . Selon ces auteurs, il s'agit d'un pourcentage nettement supérieur à celui observé par la méthode des rosettes (de10 à 40 % de plus) ; l'avantage éventuel de cette méthode sur la technique des rosettes est très discutable, ne serait-ce que par la technique des rosettes telle qu'elle est utilisée chez J.F. BACH , on obtient des pourcentages compris entre 50 et 85 % avec une moyenne de l'ordre de 71 %, ce qui est un pourcentage qui n'est pas inférieur de plus de 10 % à celui observé en utilisant le sérum anti T . Par ailleurs, la normalité étant définie, ce qui est important est la variation observée dans les circonstances pathologiques et ces variations se trouvent être parallèles avec les deux techniques .

Surtout l'avantage essentiel de la technique des rosettes est sa simplicité et notamment le fait qu'on n'ait pas besoin de recourir à une absorption par des cellules de L.L.C. .

Quoi qu'il en soit, ces deux méthodes ont été utilisées pour déterminer le pourcentage et le nombre absolu de lymphocytes T dans le L.E.D. . Les résultats de la plupart des auteurs concordent avec ceux de la présente étude :

...

a/ En ce qui concerne les pourcentages :

- J.F. BACH (12) trouve une valeur inférieure à 60 % dans 6 lupus sur 10 .

- SCHEINBERG (65), dans une étude de 27 lupus, trouve par la technique des rosettes une moyenne de 48 % dans les L.E.D. inactifs et de 42 % dans les L.E.D. actifs (la normale selon lui étant de 59 %), c'est-à-dire que la différence entre pourcentages des L.E.D. et des sujets normaux est significative, mais la différence entre L.E.D. actif et inactif n'est pas significativement différente .

- MESSNER (53), en utilisant le sérum anti T, trouve dans une étude de 23 L.E.D. un pourcentage moyen de cellules T de 67,4 % (la normale est de 79,6%) et en utilisant la technique des rosettes un pourcentage moyen de 53,8 % (la normale étant de 64,8 %) .

- Notons cependant que WILLIAMS et collaborateurs (83) ne retrouvent, par la méthode du sérum anti T, que 3 sujets lupiques sur 24 ayant une diminution du pourcentage des rosettes T .

b/ En ce qui concerne le nombre absolu de cellules T :

- SCHEINBERG, par la méthode des rosettes (65),

- MESSNER, par celle du sérum anti T (53) trouvent un nombre absolu moyen diminué ; il en est de même de GIULIANO (36), mais sa méthode est criticable dans la mesure où il détermine le nombre de cellules formant des rosettes E.A.C. (rosettes complément) et ce n'est qu'indirectement qu'il détermine le nombre des autres cellules .

...

V POURCENTAGE de CELLULES NULLES

T + B

Malade		Témoin correspondant
Hen	96	90
Jou	83	88
Bou	53	63
	76	80
Ben	93	93
Mao	55	66
Sou	76	95
De Cha ch.	76	86
	68	86
	90	88
	74	82
	80	93
	73	71
Ela	76	85
	68	86
	61	83
IZA.	71	86
Inv	66	82
	56	81
Lar	63	66
	91	74
Gar	63	84
	50	86
	46	74
	48	80
De Pie	80	82
Poi	57	86
Cha	88	82
Luc	58	77
Gau	64	71
De Cha.G.	70	91
Moyenne 70 %		moyenne 92 %

Pourcentage de la somme des Cellules T et des Cellules B chez les lupiques comparé à celui des témoins .

Cette étude de 35 rosettes T et de 35 rosettes B correspondant à 18 malades, montre que le pourcentage moyen de la somme des cellules T et des cellules B chez les malades (70 %) est significativement inférieur ($p < 0,00001$) à celui observé chez les témoins (82 %) . Ceci revient à dire que le pourcentage moyen de cellules nulles est supérieur chez les lupiques à celui observé chez les témoins ; de plus, l'étude analytique montre que parmi 35 pourcentages de cellules nulles calculés chez les lupiques, 26 sont supérieurs à ceux des témoins correspondants .

L'origine de cette augmentation des cellules nulles est encore mal connue ; cependant, il est permis de penser que ce surplus de cellules nulles appartient à la lignée T . En effet, in "vitro" en présence d'hormone thymique il a été constaté (89) que chez les lupiques, le pourcentage de rosettes T augmentait entrainant une diminution du nombre de cellules nulles . Ainsi l'hormone thymique apparaît-elle nécessaire au maintien des récepteurs impliqués dans la formation des rosettes T et, d'une façon plus générale, à la maturation et au maintien de l'état fonctionnel des cellules T puisque la diminution des cellules T est observée à la fois par la technique des rosettes et par celle utilisant un sérum anti T.

...

VI ANTICORPS LYMPHOCYTOTOXIQUES (A.L.C.) et ROSETTES T .

Anticorps lymphocytotoxiques (A.L.C.) et Rosettes T

L'existence d'A.L.C. dans de nombreux sérums lupiques a été démontrée par plusieurs auteurs (20,50,56,58,59,70,76,84) . La responsabilité des A.L.C. dans le déficit en rosettes T observé dans le L.E.D. est une hypothèse attrayante .

Ce chapître est consacré aux rapports A.L.C. - lymphocytose - nombre absolu de rosettes T et pourcentage de rosettes T .

I - Fréquence des A.L.C.

. Les A.L.C. sont recherchés par la technique classique de microcytoxicité décrite par TERASAKI (55), la température d'incubation est de 15 degrés Celsius . Il s'agit donc de la recherche de lymphocytotoxines " froides ".

.Ils sont retrouvés dans 9 cas sur 16 soit 56 % des cas . A noter que, jusqu'à présent, il a été effectué chez les lupiques un plus grand nombre de recherches d'A.L.C. que de déterminations de rosettes T . La fréquence des A.L.C. chez lupiques récemment étudiés atteint, en fait, plus 70 %

II - Rapports A.L.C. lymphocytose et nombre absolu de rosettes T.

a) Sur les 9 malades ayant un sérum contenant des A.L.C. : 6 ont une lymphocytose et un nombre absolu de rosettes T diminué . Dans trois cas seulement, la lymphocytose est normale ; il est intéressant de constater que deux de ces trois malades vont devenir lymphopéniques .

b) Sur les 6 malades dont le sérum est dépourvu d'A.L.C. existent seulement deux lymphopénies .

III - Rapports A.L.C. et pourcentage de rosettes T .

a) Parmi les 9 malades ayant des A.L.C. dans leur sérum, trois seulement ont un pourcentage de rosettes T diminué (inférieur à 50 %) ; cependant, 6 ont des rosettes T inférieures ou égales à 60 % .

b) Parmi les 7 malades sans A.L.C. dans leur sérum trois ont

...

également un pourcentage de rosettes T inférieur à 50 % ; cependant, les 4 autres ont un pourcentage supérieur ou égal à 66 % . A noter que deux de ces trois malades ont également une lymphopénie .

c) Si l'on compare la moyenne du pourcentage des rosettes T parmi les malades ayant et n'ayant pas d'A.L.C., on ne trouve aucune différence significative entre ces deux groupes .

	A.L.C. (-)	A.L.C. (+)
% rosettes T	58,7 %	53 %
	(T: 69,4 %)	(T: 71,8 %)

Par ailleurs, la différence des pourcentages de rosettes T entre L.E.D. et témoins est significative dans chacun des deux groupes .

IV - Que peut-on déduire de ces résultats ?

Il faut bien dire que les corrélations espérées ne sont pas nombreuses ; parmi ces résultats, un, cependant, est intéressant ; il s'agit de la corrélation présence d'A.L.C. et diminution du nombre absolu de rosettes T. En effet, sur 8 lymphopénies avec diminution du nombre absolu de Rosettes T, 6 sont celles de malades avec des A.L.C. dans leur sérum . Ceci permet de supposer que les A.L.C. sont un des facteurs responsables de ce déficit en cellules T . Ils ne sont sans doute pas le seul facteur puisque 2 malades ont un déficit pur en cellules T et n'ont pas d'A.L.C. ; le traitement n'est pas responsable puisque l'un d'eux est sans traitement et l'autre est sous plaquenil . Ce déficit en cellules T pourrait être en rapport, par exemple, avec un trouble spécifique de la production des cellules T et/ou avec un défaut de secrétion d'hormone thymique nécessaire peut-être à leur survie . On ne peut cependant exclure l'hypothèse selon laquelle les A.L.C. seraient in vivo absorbés à la surface des lymphocytes et ainsi non détectables par la méthode usuelle . Il n'est peut-être pas sans intérêt de rappeler que chez ces deux malades les pourcentages de rosettes T sont diminués , ce qui, vu la

...

relative spécificité accordée par LIES (50) aux A.L.C. pour les lymphocytes T, pourrait s'accorder avec une telle hypothèse . Celle-ci aurait d'ailleurs pu être vérifiée ou infirmée dans la mesure où si elle était exacte, la simple addition de complément de lapin devrait entraîner la lyse des lymphocytes. En effet, STASTNY et ZIFF (71) suggèrent que les lymphocytes circulants des L.E.D. actifs sont recouverts d'auto-anticorps les rendant sensibles à la lyse par addition de complément de lapin .

Quelques autres points méritent d'être soulignés :

1°) - La spécificité des A.L.C. pour les cellules T n'est apparemment pas absolue :

En effet, parmi les 6 malades ayant une lymphopénie avec présence d'A.L.C., 4 d'entre eux ont un pourcentage normal de rosettes T, ce qui, joint à l'absence de différence significative entre les pourcentages moyens de rosettes T chez les sujets ayant et n'ayant pas d'A.L.C., fait supposer que la diminution des lymphocytes porte parallèlement sur les cellules T et les cellules B et/ou nulles .

WINCHESTER et collaborateurs (84) ont récemment montré, en utilisant des sérums absorbés par des lignées lymphocytaires de cellules T et B, que les A.L.C. avaient une double spécificité : anti T et anti B, indépendante l'une de l'autre .

A cette argumentation peut être opposée le fait qu'il n'est pas impossible qu'existent d'autres facteurs lymphopéniants, qui auraient une spécificité vis-à-vis des cellules B, ou du moins, qu'existent des facteurs masquant certains récepteurs des cellules B .

Il pourrait, par exemple, s'agir de complexes antigènes - anticorps (D.N.A-anti D.N.A.) circulants, liés aux cellules B par l'intermédiaire du récepteur complément présent à la surface du lymphocyte B . L'évaluation des cellules B par la méthode des " rosettes complément " sous-estimerait alors le nombre réel de cellules B (65) .

2°) - Le fait de trouver des A.L.C. coexistant avec une lymphocytose normale et un nombre absolu normal de cellules T suggère

que, non seulement comme il a été dit, les A.L.C. ne sont peut-être pas nécessaires à la détermination d'un déficit pur en cellules T, mais aussi qu'ils ne sont peut-être pas suffisants pour réaliser une telle lymphopénie, puisque 3 malades ayant des A.L.C. ont un nombre absolu normal de cellules T . S'ils devaient être un facteur suffisant, plusieurs suppositions peuvent être faites pour expliquer ces trois cas :

a)- Des anticorps bloquant tels ceux responsables du blocage de la M.L.C. - 68,80,82) empêchant l'action des A.L.C. .

b)- La capacité de la moëlle et des ganglions est suffisante pour une production nouvelle et accélérée de lymphocytes permettant de compenser le déficit dû à l'action des A.L.C.

c)- Enfin, il pourrait s'agir de résultats sans signification biologique . La technique de recherche des A.L.C. est réalisée à 15° c. et il a été montré notamment par OII (59) qu'à une telle température, des A.L.C. sont retrouvés chez des témoins supposés normaux .

Remarquons que deux de ces trois malades vont devenir lymphopéniques avant l'institution de tout traitement agressif . Chez ces malades, il n'est pas impossible que les A.L.C. soient d'apparition récente et en nombre encore insuffisant pour extérioriser l'agression des lymphocytes . Leur augmentation déterminerait alors la lymphopénie ; il n'est pas impossible, non plus, que les anti-corps bloquants, s'ils existaient, aient disparu .

Si l'on considère que les A.L.C. sont ni nécessaires, ni suffisants à la détermination du déficit en cellules T, on peut supposer qu'ils ne sont que la conséquence non obligatoire d'altérations lymphocytaires préexistantes, d'origine par exemple virale ou hormonale (diminution du taux sérique de l'hormone thymique) .

En faveur de l'absence de responsabilité étiologique des A.L.C. dans le déficit en cellules T est le fait que , in vitro, sous l'action de l'hormone thymique, le nombre de cellules T augmente, les sérums correspondant pouvant contenir des A.L.C. .

...

Cependant, "in vivo ", les traitements non spécifiques, immunodépresseurs, entrainent dans un certain nombre de cas une augmentation du pourcentage des rosettes T, ce qui ne serait pas incompatible avec la nature secondaire de l'abaissement des rosettes dans le lupus

2/- Avant d'étudier les résultats relevés dans la littérature, il semble important de ne pas perdre de vue, que lymphocytotoxicité in vitro ne signifie pas nécessairement toxicité in vivo, d'autant que la technique de recherche des A.L.C. est menée à 15° c., et qu'il a été montré (84) que l'avidité de ces anticorps est nettement diminuée à 37° c, ; il semble cependant que la notion de concentration en anticorps l'emporte sur celle de l'avidité et qu'une concentration élevée permette le recouvrement de sites critiques à la surface des lymphocytes (84) ; le fait que la simple addition de complément de lapin à des lymphocytes de sujets lupiques entraine la lyse de ces lymphocytes (71) est également en faveur d'une toxicité in vivo .

Comparée aux résultats des différents auteurs, la fréquence des A.L.C. constatée dans cette étude (56%) est exactement la même que celle trouvée par TERASAKI (76) ; elle est nettement inférieure à celle constatée par Oii (59) qui estime qu'à cette température d'incubation de 15° celsius, la méthode est plus sensible, mais beaucoup moins spécifique . A 22° celsius, température la plus souvent utilisée, la fréquence des A.L.C. varie selon les auteurs de 36% (58) à 79% (20) .

Notons que ces A.L.C. sont souvent autocytotoxiques in vitro ; il n'est pas impossible d'imaginer que ceux qui ne le sont pas sont dus à la présence d'anticorps bloquant à la surface des lymphocytes ; si les lymphocytes de ces malades avaient une réponse diminuée en M.L.C. où si leurs sérums inhibaient des M.L.C. de sujets normaux, une telle hypothèse ne serait pas impossible .

- La plupart des auteurs qui ont étudié les rapports A.L.C. et lymphopénie ont trouvé une corrélation positive tout comme existe une corrélation entre présence A.L.C. et diminution du taux du complément (20,58,71) .

...

- Les rapports A.L.C. et Rosettes T n'ont pas fait l'objet d'études .

- Sortant du cadre du sujet, il ne sera pas fait mention de certains autres paramètres de la maladie (atteinte rénale, F.A.N., anti D.N.A.), que plusieurs auteurs ont essayé de mettre en corrélation avec la présence d'A.L.C., sinon pour signaler que les résultats sont très discordants .

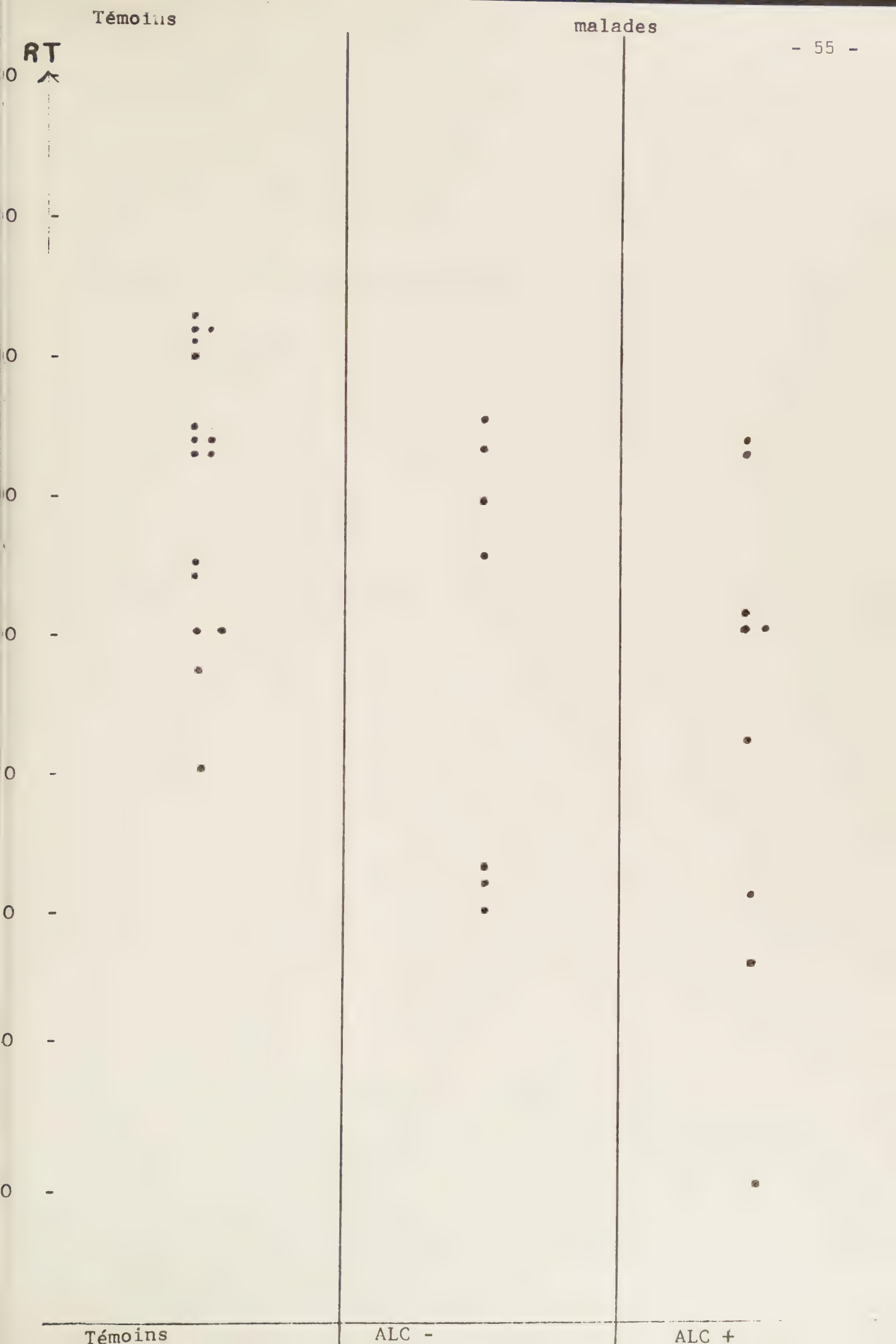
Le site d'action de ces A.L.C. est peu connu ; une certaine spécificité HL-A. a été retrouvé par certain (56,76) et non par d'autres (20,50,58) .

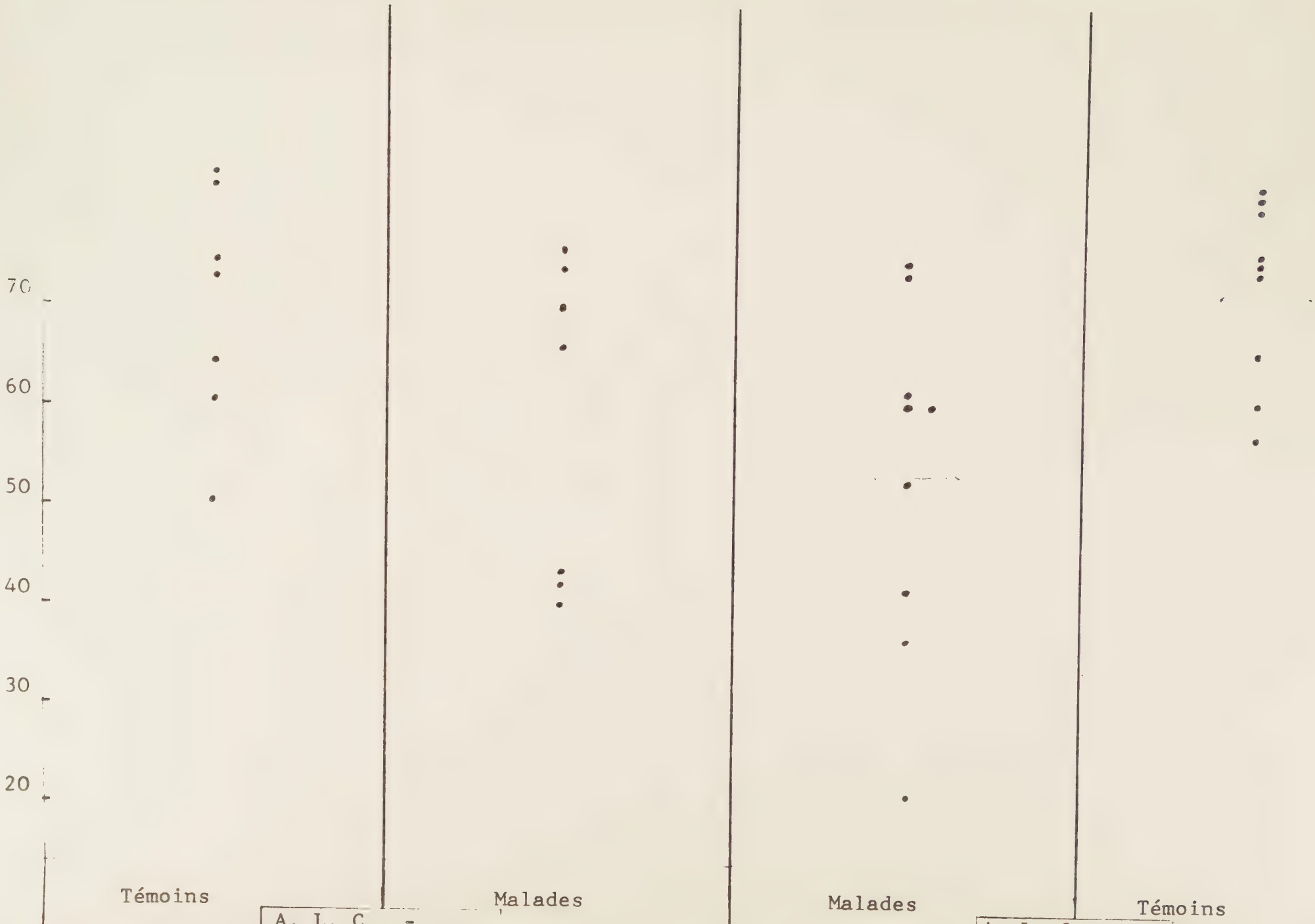
- Quant à la signification biologique de ces A.L.C. , l'hypothèse la plus couramment admise est qu'ils lèsent les membranes des cellules aboutissant à la libération de leur contenu intra-cellulaire et des antigènes nucléaires (20,59) .

...

A.L.C. LYMPHOCYTOSES et ROSETTES 1

	ALC -	ALC +
Lymphopénie	RT Luc 42 % Bou 40 %	RT Hen 60 % (T 73) Mao 36 % Iza 60 % (T 74) Aul 74 % Gau 52 % (T 60) Ven 20 %
Lymphocytose normale	Ble 74 % Ben 76 % De Ch ch 43 % De Lie 66 %	Jou 73 % Pin 6I % (va devenir lymphopénique) Sou 4I % "
Lymphocytose non déterminée	Dam 70 %	


Témoins
malades
RT
Témoins
ALC -
ALC +


70
60
50
40
30
20
Témoins
Malades
A. L. C.
Malades
Témoins

VII - P. H. A.

et R O S E T T E S T.

Rosettes T. et P.H.A.

Puisqu'il est communément admis que la réactivité des lymphocytes à la P.H.A. est sous la dépendance de la capacité fonctionnelle des lymphocytes T, il paraissait intéressant de mettre en corrélation la réponse à la P.H.A. et le pourcentage des cellules T .

Dans une étude récente (65), SCHEINBERG et CATHCART n'ont pas trouvé de corrélation significative entre le nombre de cellules T et la réponse à la P.H.A. : ils invoquaient plusieurs raisons à ce phénomène :

1°) - les lymphocytes T sont formés de plusieurs sous-populations avec des fonctions et un degré de réactivité différent les unes des autres ;
2°) - les cellules nulles et une petite population de cellules B peuvent également être stimulées par les P.H.A. .

Cette présente étude, au contraire, montre qu'il existe une corrélation : P.H.A. diminuée, lymphocytes T diminués, d'une part, P.H.A. normale, lymphocytes T non diminués, d'autre part .

D'après cette étude portant (il faut le souligner) sur peu de malades, il semble exister pour la population des lymphocytes T circulants, une relation entre nombre de cellules et capacité fonctionnelle de cette population .

Cependant, il ne s'agit là que d'une étude globale, et si l'on fait une étude analytique, on constate que :

1°) - les 4 malades ayant une réponse normale à la P.H.A. ont un pourcentage de rosettes T supérieur ou égal à 60 % ; 2 malades ont cependant un pourcentage nettement inférieur à celui des témoins :

IZA : 60 % témoin : 74 %
DUB : 60 % témoin : 75 %

...

2°) - parmi les 7 malades ayant une réponse diminuée, 4 ont un pourcentage de rosettes T supérieur à 60 % ; ainsi une réponse diminuée à la P.H.A. peut coexister avec un pourcentage normal de rosettes T .

Ces constatations nous font retrouver les différentes suggestions déjà envisagées concernant la réponse à la P.H.A. :

a/ il existe plusieurs sous populations de cellules T . Leur réactivité à la P.H.A. pourrait être différente . Le déficit d'une population quantitativement limitée et à haut degré de réactivité, ou d'une population dont l'interaction avec d'autres cellules T serait nécessaire, n'est pas obligatoirement révélé par la technique des rosettes .

b/ d'autres lignées cellulaires, cellules B - cellules nulles, sont peut-être impliquées dans la réponse à la P.H.A. .

c/ enfin, l'existence d'anticorps bloquant la réactivité à la P.H.A. pourrait également expliquer certaines discordances observées .

...

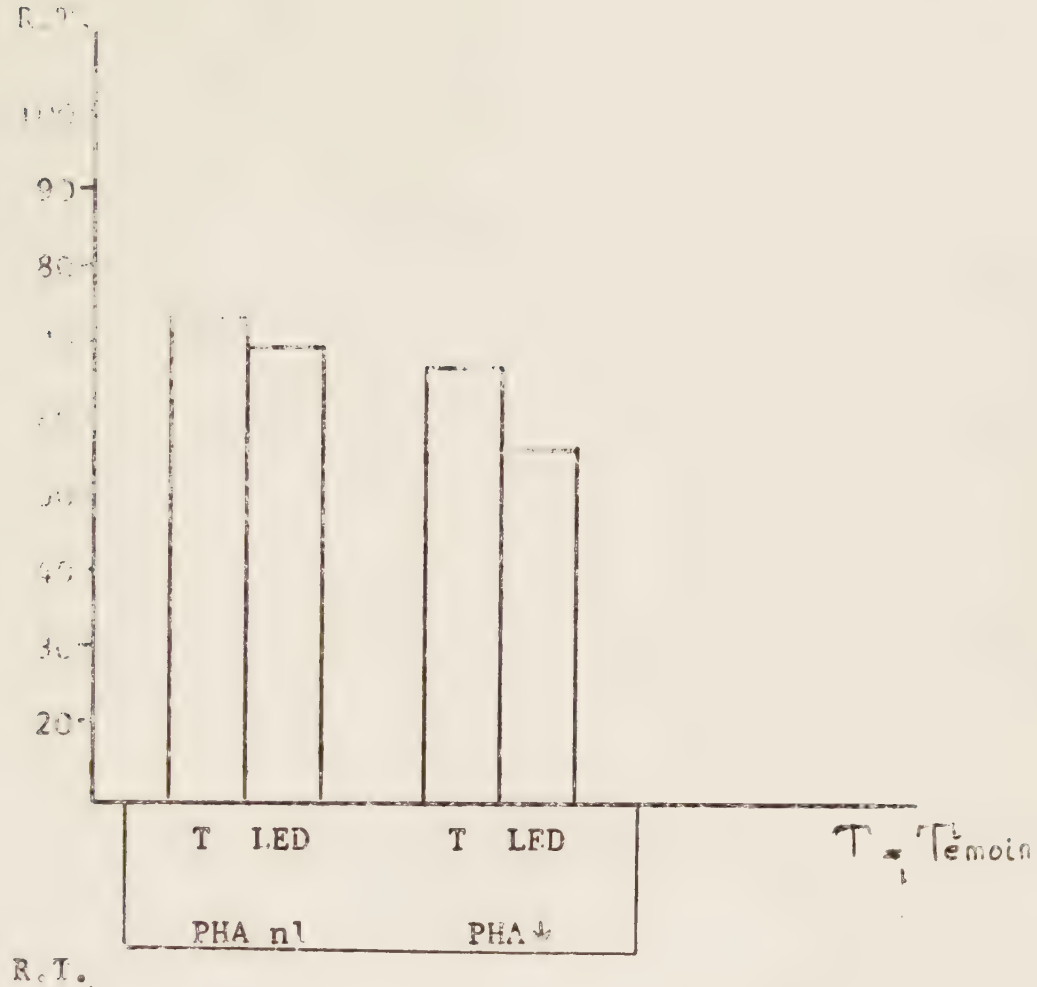
PHA normale			PHA diminuée			PHA augmentée		
Nom	RT malade	RT témoin		RT malade	RT témoin		RT malade	RT témoin
Iza	60	74	Ben	76	83	Poi	53	74
Dub	60	75	Sou	41	57	Pin	61	65
Cha	85	72	Inv	61	74			
Ble	74	82	Gau	52	60			
			DeLie	66	74			
			Lar	60	56			
			Gar	36	70			
M	69,75	73,25	M	56	67,7			

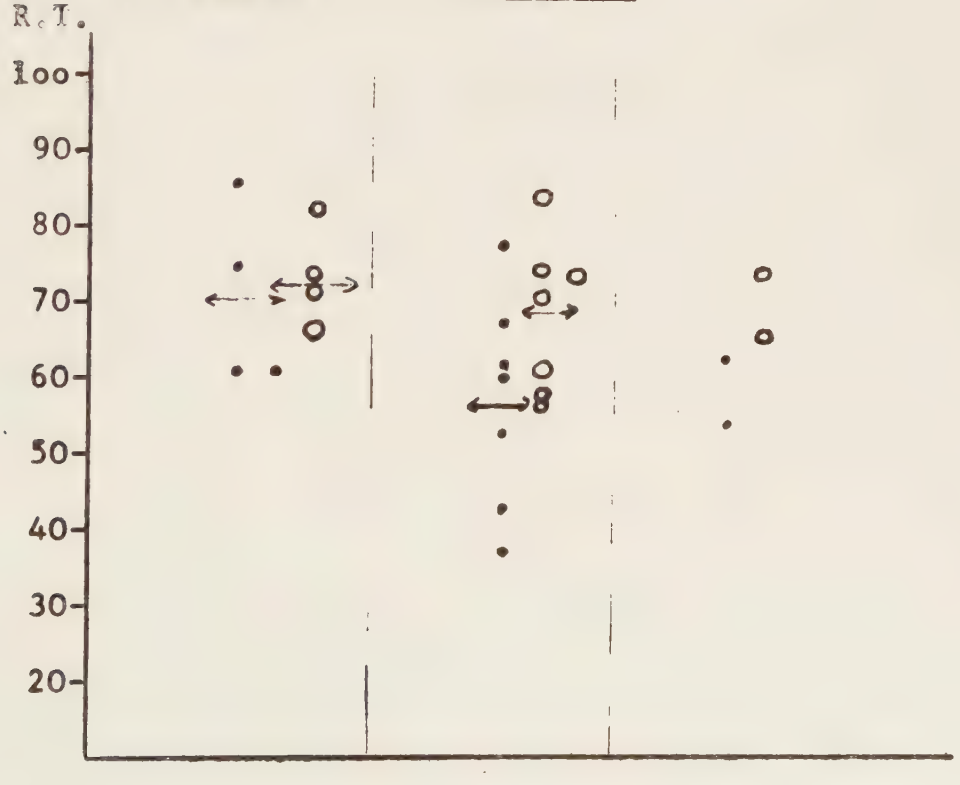
Expression des résultats en pourcentage -

I3 LED avec RT et PHA correspondantes :

PHA normale	Moyenne des R.T.:69,75 %	T : 73,25 %
PHA diminuée	Moyenne des R.T.: 56 %	T : 67,7 %

- 2 PHA augmentées





réponse à la PHA | PHA normale | PHA diminuée | PHA augmentée

. malade
o témoin

VIII COMPLÉMENT

et

ROSETTES T.

Rosettes T. et Complément

24 malades sont étudiés afin de voir s'il existe ou non une corrélation pourcentage rosettes T - taux de la 3ème fraction du complément (C_3) .

9 malades ont un taux de C_3 normal, 15 ont un taux diminué (inférieur à 100) .

Comme le tableau l'indique, le pourcentage moyen de rosettes T. chez les lupiques avec C_3 diminué est significativement inférieur ($p \leq 1‰$ par le t. test) à celui observé chez les lupiques avec C_3 normal et

	C_3 normal	C_3 diminué
% de Rosettes T :	63,7 % (T: 73,6)	51,4 % (T: 67,6)

ceci malgré la différence sensible, mais non significative existant entre les deux groupes de témoins .

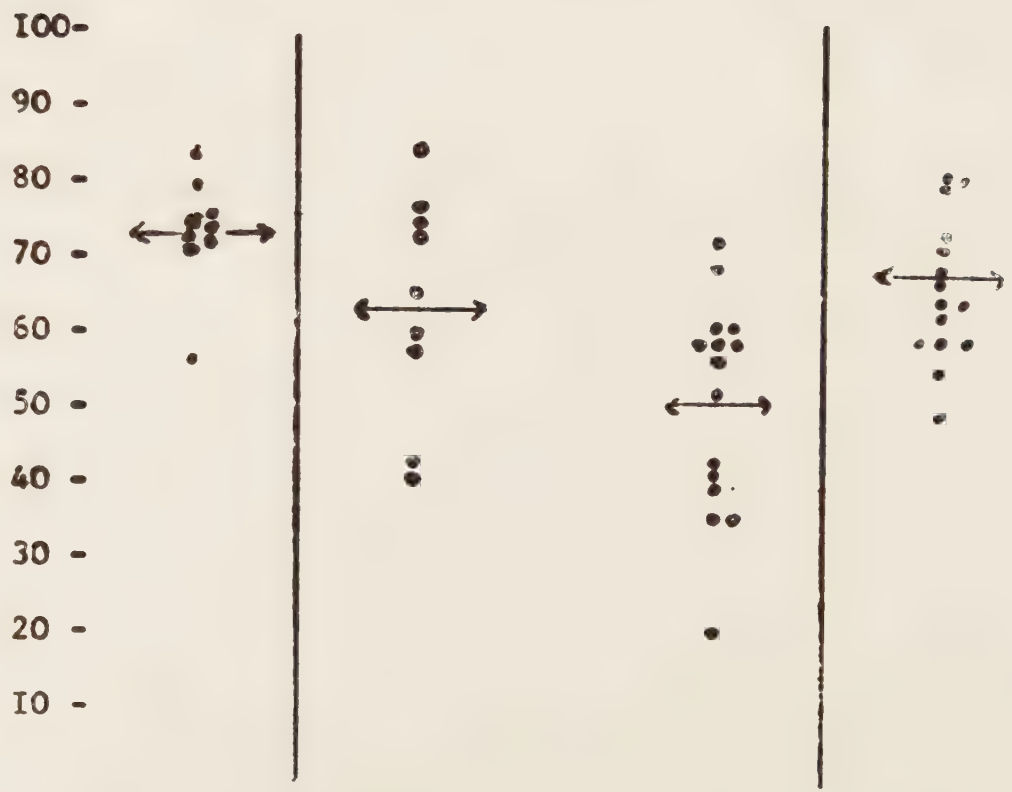
Le taux sérique de C_3 est un des critères d'évolutivité il apparaît donc que le pourcentage moyen de rosettes T est plus bas dans les lupus actifs que dans les lupus inactifs . Il n'est pas impossible, non plus, que cette baisse du taux de C_3 soit due, dans certains cas, à une consommation du complément par des complexes lymphocytes-anticorps antilymphocyte .

alades	Complément normal		Malades	Complément diminué	
	LED	T		LED	T
Jo	73	75	He	60	73
Be	76	81	Bo	40	50
So	41	57	Ma	36	81
Iz	60	74	De Ch.	43	60
De Pie	65	74	Ra	57	73
Poi	57	75	In	61	74
Dub	74	80	Gu	42	60
Cha	85	72	Lar	60	56
Lu	42	73	Gar	35	70
			Dub	60	65
			Dam	70	64
			Bl	74	82
			Gau	32	60
			Fin	61	65
			Veu	20	82
yenne	63,7 %	T 73,6	Moyenne	51,4 %	T: 67,6

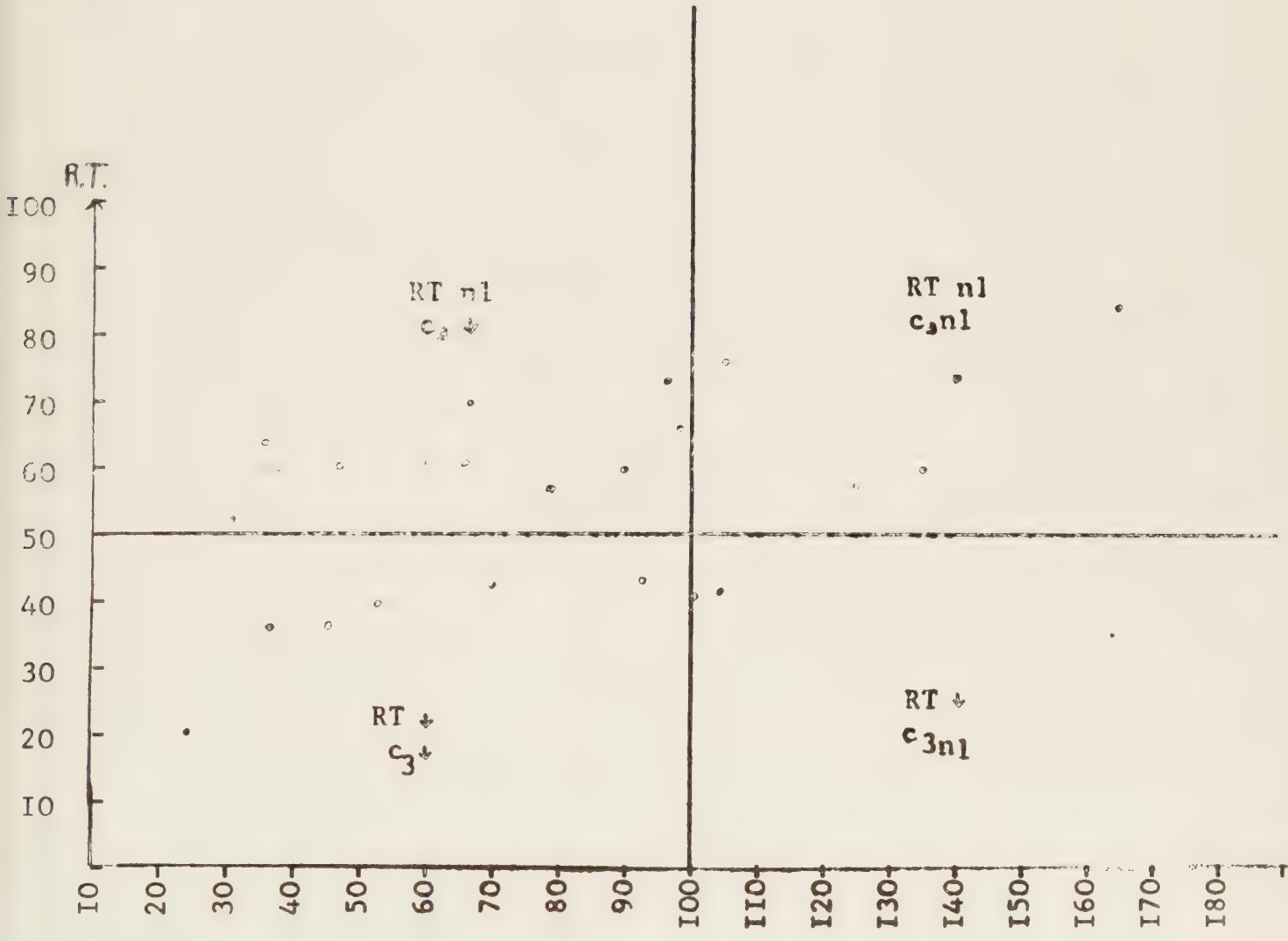
T = témoin

ROSETTES T et C_3

R . T. et C_3


100-
90 -
80 -
70 -
60 -
50 -
40 -
30 -
20 -
10 -
Témoin
Lupus
C_3 normal
Lupus
Témoin
C_3 diminué

ROSETTES T et COMPLEMENT



IX V . S .

et

ROSETTES T.

Rosettes T et V.S.

Nom	Rosettes T en %	V.S.	
VEN	20	126	anémie
ROU	40	150	anémie
SOU	41	128	anémie
LUC	42	66	
GUT	42	15	anémie
GAU	52	46	
RAY	57	22	
DUB	60	15	
IZA	60	95	
MEN	60	110	anémie
PIN	61	65	anémie
INV	61	58	
De PIE	66	66	
SOU	73	10	
AUL	74	90	
BEN	76	83	

La très grande majorité de cette population avait une V.S. augmentée quand la numération des rosettes T a été faite ; cette quantification donne des résultats très variables, sans rapport évident avec la V.S. . Par ailleurs, l'anémie vient perturber l'établissement d'une éventuelle corrélation V.S. augmentée - Rosettes T. diminuées .

Cependant, il n'est pas impossible que chez un même malade, existe une telle corrélation, c'est-à-dire une augmentation de la V.S. allant de pair avec une diminution des rosettes T . Une corrélation de ce type a été montré par DELBARRE en ce qui concerne la lymphocytose et la V.S. (26) . L'échantillon présent est trop petit pour l'établissement d'une telle corrélation .

X ANTICORPS ANTI-D.N.A.

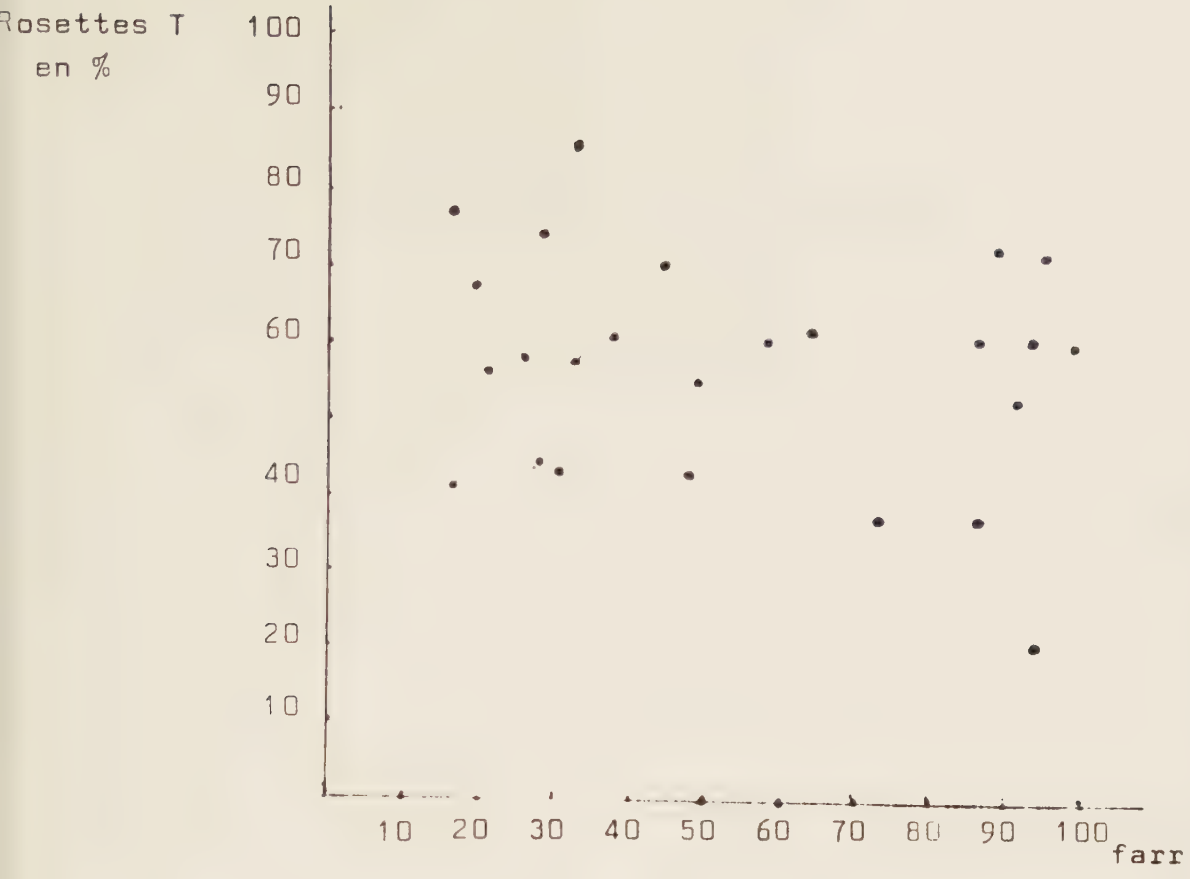
et

ROSETTES T.

ANTICORPS et ANTI - D.N.A.

et ROSETTES T.

Malade	Farren %	Rosettes T en %
Sou	I6	4I
Ben	I7	76
De Li	20	66
Ela	2I	55
Rav	26	57
De Ch.	28	43
Jou	29	73
Luc	3I	42
Poi	34	57
Cha	34	85
Iza	38	60
Dam	45	70
Gut	49	42
Bou	50	54
Lar	59	60
Pin	64	6I
Mao	73	36
Dub	86	60
Gar	87	36
Aul	89	74
Gau	92	52
Inv	94	6I
Ven	95	20
Ble	96	74
Hen	I00	60



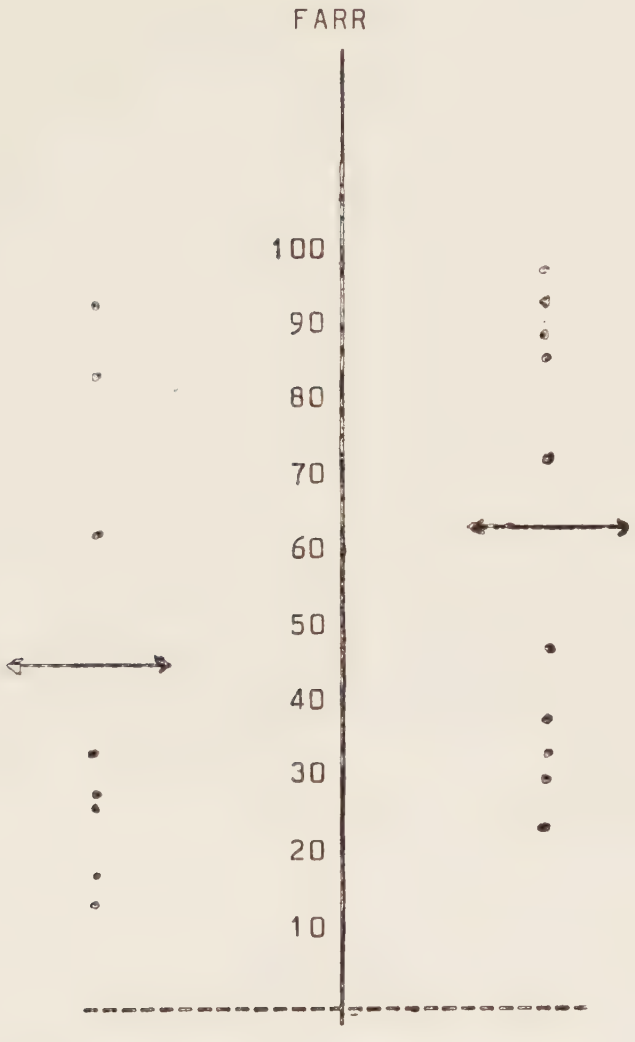
- pour l'ensemble des malades, aucune corrélation significative n'est retrouvée entre le taux d'anticorps anti D.N.A. et le pourcentage de rosettes T.

- Mais chez un même malade, tout comme pour la V.S., il n'est pas impossible qu'une telle corrélation existe, mais trop peu de malades ont eu plusieurs déterminations du taux d'anti d'A.D.N. parallèlement à la numération des rosettes T, pour que l'on puisse établir une corrélation .

- Notons qu'une même étude réalisée dans le laboratoire et portant sur un plus grand nombre de malades a démontré l'existence d'une telle corrélation . Par ailleurs, on constate une différence significative du pourcentage moyen d'anticorps anti D.N.A. entre les sujets ayant un nombre absolu normal de cellules T et ceux ayant un nombre absolu diminué (schéma ci-contre) :

...

FARR et NOMBRE ABSOLU de CELLULES T



Nbre absolu T

nl

M = 46,5 %

Nbre absolu T

M = 62,7 %

XI ATTEINTE RENALE

et

ROSETTES T.

ROSETTES T. et Biopsies rénales

- 24 biopsies rénales correspondant à 23 malades ont été faites .

- Les biopsies rénales sont classées en trois catégories :

1/ atteinte nulle ou minime ;
2/ atteinte extramembraneuse ou focale ;
3/ glomérulonéphrite proliférative diffuse .

On constate : que le pourcentage des rosettes T des malades ayant une atteinte rénale correspondant à la première et à la dernière catégorie n'est pas significativement différent :

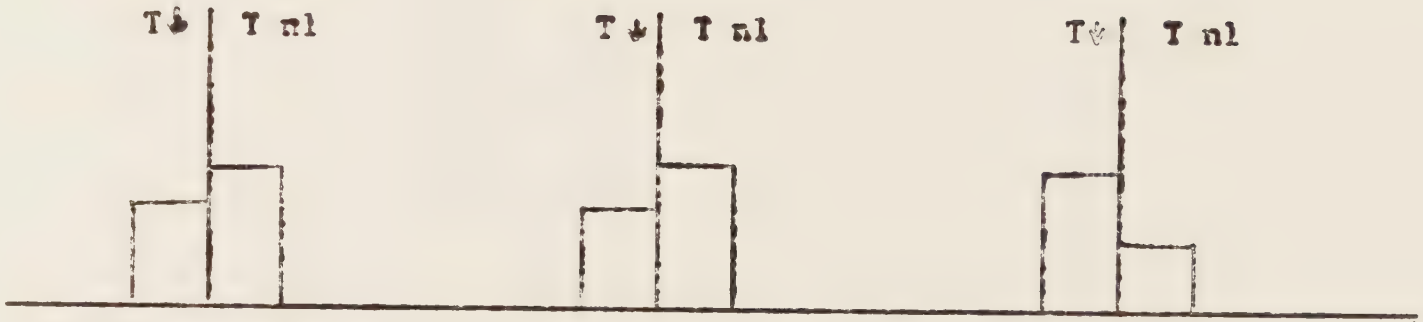
65,8 % pour la 1ère catégorie
62,1 % pour la 2ème catégorie ,

celui des malades ayant une glomérulonéphrite proliférative diffuse est significativement abaissé (43,3 %) . Ainsi, une atteinte rénale sévère (G.N.M.P.) est-elle souvent associée à un déficit en cellules T particulièrement marqué .

...

BIOPSIES RENALES ET POURCENTAGE DE ROSETTES T

Nombre absolu de Rosettes
T
correspondant à 20 FBR



▭ = I malade

XII DEFICIT EN CELLULES T ET PHENOMENES AUTO IMMUNS .

Déficit en cellules T et phénomènes auto immuns

Comprendre le déterminisme des différentes anomalies de l'immunité humorale, la déterminisme de celles de l'immunité à médiation cellulaire et les rapports qui existent entre ces deux perturbations, tel est le point fondamental de l'étude du L.E.D. puisque la compréhension de ces phénomènes permettrait peut-être d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques . Aussi, bien qu'un tel chapître sorte du cadre précis du sujet, il paraît difficile de ne pas rappeler les principales hypothèses étiopathogéniques .

Ce chapître ne peut être abordé sans faire le point des connaissances sur la maladie des souris NZB et NZB/W, considérée comme un modèle spontané de maladie lupique .

I/ - La maladie des souris NZB et NZB/W

Ces souris naissent apparemment saines et, en particulier, le niveau de l'hormone thymique circulante est normal (7), mais dès la fin du premier mois apparaissent plusieurs anomalies :

- ces souris ne peuvent pas être facilement rendues tolérantes à différents antigènes tels : l'albumine bovine, les gamma globulines humaines (H.G.G.) (69) et bovines (69), les globules rouges de mouton (64) . Il s'agit d'une perte de tolérance du type T .

Ainsi, les NZB et NZB/W de moins de trois semaines sont facilement rendues tolérantes aux H.G.G. ultracentrifugées , mais cette tolérance n'est que transitoire ; les souris de 4 à 6 semaines ne peuvent pas être rendues facilement tolérantes (69) .

- également à la fin du premier mois chez les NZB, un peu plus tard chez les NZB/W on constate une atrophie (anormalement précoce) de l'épithélium thymique (27) .

- Parallèlement, le niveau de l'hormone thymique dans le sérum commence à décroître pour s'annuler à la 6ème semaine chez les NZB et à la fin du 2ème mois, chez les NZB/W , alors que chez la souris normale le niveau de l'hormone thymique reste stable jusqu'au 5ème mois de la vie (7) .

Par ailleurs, dès la fin du premier mois, 50 % des NZB ont des titres anormalement élevés d'anticorps thymocytotoxiques, mais ce titre ne sera considérablement plus élevé par rapport à d'autres lignées de souris que vers le 3ème mois : la fréquence de ces anticorps thymocytotoxiques (N.T.A. : naturally occurring thymocytotoxic antibodies) atteint alors presque 100% (7) .

6 semaines après le déclin de l'hormone thymique, il n'existe plus dans les ganglions des NZB, de cellules formant des rosettes portant l'antigène théta et, deux semaines plus tard, les cellules formant des rosettes de la rate des NZB perdent progressivement leur sensibilité à l'anathimoprine et au sérum anti-théta (10) . Ces anomalies surviennent aussi bien chez le mâle que chez la femelle (10) .

Le pool des lymphocytes recirculants diminue (88) et, à partir du 4ème mois, on constate une diminution de la réactivité in vitro des lymphocytes en culture mixte et en présence de phytohémagglutinine (49) . La capacité des lymphocytes à induire une réaction du greffon contre l'hôte (74). et à rejeter les tumeurs et les greffes de peau diminue .

Vers le 6ème mois apparaît l'anémie hémolytique avec test de COOMBS positif .

Entre le 4ème et le 8 ème mois survient une glomérulonéphrite et entre le 6ème et le 12 ème mois se développent des cellules L.E. et des facteurs anti-nucléaires (F.A.N.) . Des centres germinatifs apparaissent au niveau du thymus et, vers le 12ème mois, se développent souvent des tumeurs lymphoïdes .

Des facteurs génétiques, virologiques et immunologiques sont clasiquement impliqués dans la genèse de la maladie .

Le facteur génétique a une influence indiscutable dans la mesure où cette affection ne survient que dans certaines souches de souris ; l'étude des souches parentales des NZB/W montre que (47) :

1°) - les NZW qui forment spontanément peu d'anticorps antinucléaires, fabriquent autant d'anticorps que les NBZ/W quand on les immunise par du D.N.A. couplé à la sérum albumine bovine .

2°) - les NZB qui forment spontanément des quantités non négligeables de F.A.N., répondent peu à une telle immunisation .

LAMBERT et DIXON supposent que le terrain : l'hyperréactivité des NZB/W au D.N.A. serait héritée des NZW et contrôlée par des gènes Ir de réponse immunitaire, alors que le stimulus antigénique déclenchant la réponse anti D.N.A. serait hérité des NZB.

Ainsi, en vient-on à poser le problème de la nature de ce stimulus ; l'hypothèse virale et plausible :

- des particules virales sont retrouvées dans différents tissus de ces souris .
- l'infection des NZB, NZW et NZB/W par le virus du polyome ou de la chorioméningite lymphocytaire accélère la survenue de la maladie auto-immune (47) .
- On sait qu'un virus peut perturber les mécanismes immunologiques par différentes façons :

a/ en agissant au niveau central sur les cellules immunocompétentes ;

b/ en modifiant un antigène cellulaire ou son métabolisme ;

c/ en déterminant une réaction croisée avec un antigène natif, soit par création d'un nouvel antigène, soit parce qu'il possède des déterminants en commun avec l'antigène natif .

Ces différents mécanismes [illegible]
en particulier s'expliquer par son [illegible], c'est-à-dire de transporteur ; ainsi, virus et auto-antigènes fonctionnent-ils comme un système carrier-haptène

Le fait que de telles souris élevées dans un milieu germ-free font la même maladie, ne permet pas d'éliminer l'hypothèse virale et l'étude des souches parentales est en faveur d'une transmission verticale, au moins en partie, de l'infection virale

Ainsi, les virus (virus leucémique murin, peut-être) pourraient mettre en circulation des quantités inhabituelles d'antigènes nucléaires à partir des cellules de l'hôte, ou fournir eux-mêmes le matériel antigénique (47) . L'hyper-réactivité génétiquement programmée pour la production d'anti-corps et notamment pour la production de F.A.N. expliquerait l'abondance des anticorps antinucléaires (47) .

On voit donc qu'un virus peut déterminer une rupture de la tolérance naturelle ; ceci a fait suggérer à ALLISON(1) l'existence d'un mécanisme de contrôle supplémentaire dont l'altération serait nécessaire à l'apparition des phénomènes auto-immuns .

Ce mécanisme est représenté par une sous population de cellules T appelées cellules T suppressives : la disparition des lymphocytes T secondaire à une thymectomie néonatale ou à un trairement par le sérum antithymocyte est suivie par l'augmentation de la réponse anticorps vis-à-vis de certains antigènes (14), cette augmentation de la réponse est d'autant plus facile à mettre en évidence que les antigènes sont thymo-indépendants : (polysaccharide du pneumocoque : SSS III ; A.R.N. synthétique à double chaîne tel le poly I le poly C) .

Ainsi est mise en évidence une population de cellules T exerçant une fonction suppressive sur la formation des anticorps ; diverses expériences ont montré que les cellules T suppressives agissaient aussi dans le cadre de l'immunité

à médiation cellulaire .

Chez la souris NZB et NZB/W, la thymectomie néonatale accélère la survenue de la maladie auto-immune (14) ; la thymectomie à 6 , à 10 semaines, est sans effet (73) ; la greffe de cellules thymiques normales (14) retarde la survenue de la maladie auto-immune, de même que la greffe de cellules thymiques de NZB/W de 2 semaines (73) . En revanche, les cellules thymiques de NZB/W de 10 semaines sont sans effet (73) . Cette perte de la fonction T suppressive est confirmée par STEINBERG qui immunise par des antigènes thymo-indépendants (Poly I , poly C, et S S S I I I) les souris NZB et NZB/W (73) :

Des souris " contrôle " ont une réponse augmentée au poly I, poly C quand on injecte en même temps du sérum antithymocyte (S.A.T.) suggérant une élimination des cellules T suppressives . Les jeunes NZB/W de 1 à 2 mois ont également une réponse augmentée dans de telles conditions, alors que les NZB/W âgées de 5 à 6 mois et produisant des F.A.N. n'ont plus de réponse augmentée à l'administration de poly I - Poly C + S.A.T. suggérant, là encore, que la fonction thymique suppressive est perdue avec l'âge .

De même, la greffe de cellules thymiques de jeunes NZB (1 mois) à des NZB de 10 Mois diminue la réponse SSS III alors que des cellules thymiques de NZB de deux mois ne le peuvent plus .

Ainsi, la fonction T suppressive étant perdue, et le court-circuitage, grâce au virus (carrier) des cellules T tolérantes étant réalisé, les deux mécanismes principaux supposés régir la tolérance et prévenir l'auto-immunité se trouvent neutralisés . Vu que les lymphocytes B ont à leur surface des récepteurs pour les auto-antigènes, rien ne semble alors les empêcher de former des auto-anticorps .

La perte de la fonction T suppressive (2 mois) précède la perte des autres fonctions T (à 2, 3 mois, la réponse de ces

souris aux antigènes thymo-dépendants est encore normale et les thymocytes coopèrent avec les cellules de moëlle osseuse dans un système de transfert adoptif suggérant que la fonction helper est encore intacte ; de même la réaction du greffon contre l'hôte et le rejet des greffes de peau sont normaux) .

Parallèlement à la perte de la fonction T suppressive survient la disparition de l'hormone thymique circulante . Cette disparition est-elle responsable du déficit des T. suppressifs, ou bien les T. suppressifs et l'hormone thymique ne sont-ils qu'un même concept ? Vu que l'hormone thymique est sécrétée par les cellules épithéliales et non par les thymocytes, il s'agit de deux facteurs différents .

Mais ils ont des propriétés communes : en effet, comme une greffe de cellules thymiques normales, l'administration d'hormone thymique corrige la fonction T chez les NZB (16, 17) . Cette restauration des fonctions T par l'hormone thymique est un argument fondamental en faveur de l'origine hormonale du déficit T . On peut alors supposer que l'hormone thymique induit ou stimule des cellules T suppressives (24).

Quoi qu'il en soit se pose le problème de savoir pourquoi la fonction T suppressive et la sécrétion d'hormone thymique sont altérées : on peut incriminer le rôle du facteur génétique et/ou d'un facteur viral ; une infection virale latente pourrait altérer les cellules thymiques directement et/ou indirectement par le biais d'auto-anticorps thymocytotoxiques , mais le taux de ces derniers est encore relativement peu élevé quand décroît le taux sérique de l'hormone thymique .

Mais pourquoi la fonction T suppressive est-elle la première atteinte ? Il n'est pas impossible de supposer que ces cellules, qui appartiennent à une population de cellules T matures, nécessitent pour leur fonctionnement une concentration élevée d'hormone thymique et soient plus sensibles que les autres cellules à une baisse de sécrétion de l'hormone .

La perte ultérieure des autres fonctions T s'expliquerait peut-être par l'action des N.T.A. (73), alors que comme

paraissent difficilement responsables de la perte de la fonction suppressive : la perte des T suppressifs survient, comme on l'a vu alors que le taux de N.T.A. est encore relativement faible et leur présence même,inconstante ; ce n'est que vers le 3ème mois qu'on les retrouve quasi constamment et à des taux élevés (67) .

Ainsi, sous-tendus par des facteurs génétiques et viraux, le déficit en T suppressifs d'une part, en T "helper" et effecteurs, d'autre part, pourrait être dû à deux causes différentes : la chute du taux de l'hormone thymique serait responsable de la perte des cellules T suppressives, l'action des N.T.A. serait responsable de la perte des autres fonctions T.

Une telle supposition fournirait deux significations possibles à l'existence de ces N.T.A., ne s'excluant pas l'une l'autre .

1°) - Bien que ne disparaissant pas, les cellules T " helper " et effectrices peuvent se trouver altérées, et avoir des fonctions anormales par suite de la disparition de l'hormone thymique ; l'altération des cellules pourrait être d'ailleurs en rapport avec une sensibilité accrue aux infections virales telle qu'on peut en constater après thymectomie .

2°) - La disparition des T suppressifs pourrait, contre un éventuel emballement des T helper, susciter la production de N.T.A. . Il se créerait ainsi une sorte de feed-back, les N.T.A. ayant alors une fonction régulatrice sur les T helper .

Le modèle expérimental suivant pourrait servir à déterminer s'il existe ou non une spécificité des N.T.A. vis-à-vis des T helper , spécificité d'ailleurs non indispensable à une telle hypothèse dans la mesure où les T suppressifs ont disparu par un autre mécanisme .

Chez une souris de lignée normale, on détermine la réponse anticorps à une dose bien définie de 2 types d'antigènes :

1°) un antigène thymo indépendant (SSS III)
2°) - un antigène thymo dépendant (g.r.m.)

...

puis on administre du sérum N.T.A. à doses progressivement croissantes . En cas de spécificité des N.T.A. vis-à-vis des T non suppressifs, on devrait avoir une réponse anticorps au SSS III pas ou peu influencée, quelle que soit la dose de N.T.A. et une réponse anticorps au g.r.m. d'autant moins élevée que la dose de N.T.A. administrée serait plus importante .

A côté de ces facteurs génétiques, viraux, immunologiques, apparaît donc un facteur endocrinien (l'hormone thymique) comme cause possible de la maladie .

Notons à propos des facteurs endocriniens le rôle des hormones sexuelles ; en effet, les taux d'hormone thymique sont identiques chez le mâle et la femelle (10) alors que la fréquence et la gravité de la maladie auto-immune sont beaucoup plus importantes chez la femelle (48) . La castration des NZB/W mâles détermine une maladie qui se rapproche de celle de la femelle ; la castration des femelles entraîne une diminution de réactivité au D.N.A. (48) .

...

II/ - Application au L.E.D.

L'analogie entre la maladie animale et le lupus humain a fait imaginer une étiopathogénie identique ; c'est ainsi que des facteurs génétiques, virologiques, immunologiques hormonaux sont également incriminés dans l'étiopathogénie du L.E.D.

Les facteurs génétiques sont suggérés par l'existence de lupus familiaux et d'une fréquence anormalement élevée d'anomalies sérologiques dans les familles de malades atteints de L.E.D. . Par ailleurs, certains auteurs (2,[illegible]38,[illegible]79) pensent que la survenue d'un L.E.D. est influencée par le groupe HL-A. , notion cependant contestée par d'autres (41) .

Les facteurs virologiques sont incriminés essentiellement par la découverte en microscopie électronique d'inclusions microtubulaires ressemblant à des paramyxovirus dans les tissus (37) et les lymphocytes circulants (34) de sujets lupiques .

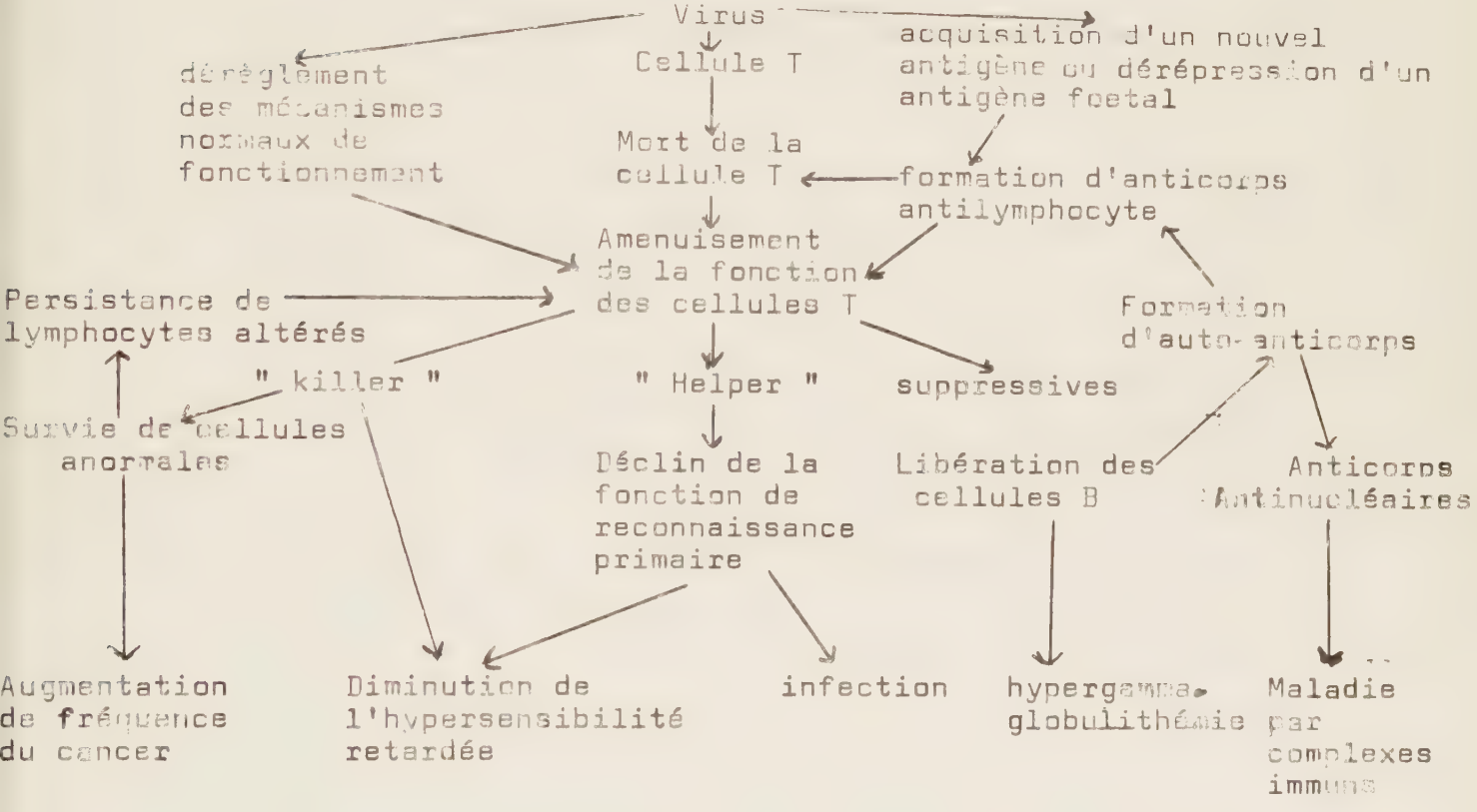
Cependant, la nature virale de ces inclusions reste à prouver, et quand bien même s'agirait-il d'un virus, une telle découverte n'impliquerait pas nécessairement la responsabilité d'un virus dans la pathogénie de l'affection .

La responsabilité des désordres immunologiques dans la pathogénie de la maladie est notamment mise en évidence par le rôle attribué aux complexes immuns dans la pathogénie de la néphrite lupique et par la découverte d'immunoglobulines dans divers tissus tels le rein et la peau .

Les diverses anomalies humorales supposent une anomalie des lymphocytes T si on admet que l'absence de production d'auto-anticorps est due d'une part à la tolérance de cellules T aux propres antigènes de l'organisme et, d'autre part, au contrôle exercé sur les cellules B par les cellules T suppressives .

Ainsi que nous l'avons vu, des anomalies de l'immunité à médiation cellulaire existent dans le L.E.D. ; cependant, des anticorps pourraient eux-mêmes contrôler la fonction des

cellules T si on se souvient du phénomène de " shedding " décrit par WERNET (80) et de l'inhibition des réponses des lymphocytes in vitro par addition de gammaglobulines de sujets lupiques (23,82) . Ainsi, s'il existe bien des anomalies des cellules T au cours du L.E.D., reste posé le problème des relations existant entre anomalies de l'immunité à médiation cellulaire et anomalies de l'immunité humorale . Comme nous le verrons, il semble bien cependant que les désordres humoraux soient secondaires aux anomalies des cellules T, elles-mêmes secondaires à un déficit thymique . Mais avant, nous rappellerons le schéma hypothétique des interactions des cellules B et T dans la pathogénie du L.E.D. tel que l'a imaginé MESSNER (54) :



...

A l'origine des anomalies des cellules T un facteur hormonal pourrait être incriminé : en effet, si on connait mal le niveau d'action de l'hormone thymique sur la lignée des lymphocytes T , il ne fait pas de doute que cette hormone joue un rôle considérable dans le maintien de l'homéostasie de l'immunité à médiation cellulaire et qu'une chute de son taux sérique détermine d'abord les anomalies des cellules T avant que n'apparaissent des perturbations humorales .

Or, dans le L.E.D., J.F. BACH a montré que le taux sérique de l'hormone est le plus souvent anormalement bas (7,12) et, qui plus est, un taux bas d'hormone va souvent de pair avec une diminution des rosettes T (12) . De plus, en présence d'hormone thymique l'incubation de lymphocytes avec des g.r.m. détermine chez les sujets présentant un déficit de l'immunité cellulaire, une augmentation du nombre des rosettes T (78) .

Ainsi, le déficit thymique semble jouer un rôle primordial dans le déterminisme des diverses anomalies immunologiques observées au cours du L.E.D.

Cette diminution de l'hormone thymique circulante ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques ; les traitements actuels ont essentiellement pour but de limiter la production d'anticorps par les cellules B ; c'est pourquoi, l'immunodépression est en règle réalisée par le cyclophosphamide dont la cible préférentielle est la cellule B (13) et non par l'azathioprine dont la cible préférentielle est la cellule T (13) . Si on admet que l'hyper-réactivité des cellules B est dûe à une perte du contrôle des cellules T , on voit qu'il ne s'agit que d'un traitement symptomatique doté, par ailleurs, de nombreux inconvénients (en particulier infections virales).

Dans cette hypothèse, un traitement étiologique aurait pour but de restaurer le contrôle des cellules B par les cellules T. Il s'agirait donc d'une immunostimulation des cellules T ou plutôt de leurs précurseurs .

...

Si l'hormone thymique est la cause du déficit T, une thérapeutique palliative par des extraits thymiques représenterait, alors, le traitement adéquat . Les résultats obtenus chez la souris par une telle thérapeutique sont prometteurs (32), faisant miroiter la perspective d'un traitement rationnel du L.E.D. par une hormone thymique synthétique (10,13, 24,32) .Le teste des rosettes T permettrait de prédire l'action de l'hormone in vivo : un résultat favorable supposant une augmentatiin du nombre des rosettes T après incubation des lymphocytes et des g.r.m. avec l'hormone thymique .

XIII CONCLUSION

CONCLUSION

Diverses études, fondées essentiellement sur les réactions cutanées d'hypersensibilité retardée ont montré qu'il existait un déficit de l'immunité cellulaire dans le lupus sans cependant que l'on puisse en connaître la base immunologique. La technique des rosettes mouton permet une numération simple et reproductible des lymphocytes T dans le sang circulant . Nous avons appliqué cette technique au lupus érythémateux disséminé et montré que le nombre des rosettes mouton était diminué . Parallèlement, une diminution de la réponse à la phytohémagglutinine déjà démontrée par d'autres auteurs, et retrouvée ici, s'est montrée corrélée avec le test des rosettes .

L'interprétation de l'abaissement du taux des rosettes dans le lupus est cependant compliquée par l'existence dans cette maladie d'anticorps anti-lymphocytaire froids (lymphocytotoxines froides) qui pourraient artificiellement abaisser le nombre des rosettes en recouvrant les lymphocytes T et en les empêchant de reconnaître les hématies de mouton . Ces lymphocytotoxines ont été recherchées chez nos malades et trouvées dans plus de 70 % des cas, notamment dans les cas avec rosettes T abaissées . Il persiste donc une incertitude concernant la nature primitive ou secondaire de l'abaissement du taux des rosettes mouton dans le lupus .

Un abaissement définitif serait compatible avec l'hypothèse actuelle sur la pathogénie de la maladie lupique . On sait en effet qu'un déficit thymique précoce pourrait être responsable de la maladie en entrainant une perte de la fonction T suppressive comme cela a été démontré chez la souris NZB . La nature secondaire de l'anomalie est cependant possible comme on vient de le voir, et ne serait pas incompatible avec les théories évoquées chez les souris NZB . Ces souris présentent en effet un nombre normal de cellules B positives jusqu'à un stade avancé de leur maladie alors qu'elles ont déjà une fonction T nettement déprimée . En d'autres termes,

...

la fonction des cellules T peut être déprimée avant que le nombre des cellules T soit abaissé .

Il est assez remarquable d'observer que les abaissements du nombre de rosettes mouton les plus nets ont été notés dans les formes de lupus les plus évolutives notamment celles avec atteinte rénale . Le test des rosettes semble donc représenter un paramètre intéressant pour apprécier l'évolutivité de la maladie . Dans certains cas, nous avons d'ailleurs noté une remontée du taux des rosettes sous traitement, ce qui serait compatble avec la nature secondaire de l'abaissement des rosettes dans le lupus .

En conclusion, le nombre de cellules T apprécié par le test des rosettes est diminué dans un grand pourcentage de cas de lupus érythémateux disséminé . Cet abaissement évoque la possibilité d'une carence thymique chez ces malades dont témoigne par ailleurs l'abaissement de la réponse à la phytohémagglutinine et de la secrétion de l'hormone thymique . Néanmoins, il pourrait être également secondaire à l'action d'anticorps antilymphocytaires que l'on sait présents avec une grande fréquence dans cette maladie . Quoiqu'il en soit, le taux des rosettes mouton reste un test utile pour l'appréciation de l'évolutivité de la maladie .

XIV BIBLIOGRAPHIE

I) Allison A, Denman A, Barnes D. (I97I) Cooperating and controlling functions of thymus derived lymphocytes in relation to auto immunity. Lancet, ii, I35 -

2) Arnett F, Bias W, Shulman L. (I972) - HL - A antigens in systemic lupus érythématosus Arthr. and Rheum.I5,428 -

3) Azoury F, Jones H, Derbes V, Gum O - (I966) - intradermal tests and antinuclear factors in S.L.E. Ann. int.Med, 65,I22I -

4) Azoury F, Hess J - (I967) Cutaneous reactivity in Rheumatic and non rheumatic diseases - J. amer.med.ass. 20I,357 -

5) Bach J.F., Dormont J. Dardenne M, and Balner (I969) Invitro rosette inhibition by antihuman antilymphocyte serum ;correlations with skin graft prolongation in sub-human primates - Transplantation,8,265 -

6) Bach J.F., Dormont J, (I97I) - Further developments of the rosette inhibition test for the testing of antihuman lymphocyte serum - transplantation,II,97 -

7) Bach J.F et Dardenne M, (I972) - Abscence d'hormone thymique dans le serum de souris N Z B et N Z B / W et de malades atteints de lupus érythémateux disséminé - Journal d'urologie et de Nephrologie, 994 -

8) Bach J.F and Dardenne M. (I972) - Antigen recognition by T Lhymphocytes. I. Thymus and bone marrow dependence of spontaneous rosette forming cells in normal and neonatally thymectomised mice - cell. immunol 3,I -

9) Bach J.F. (I973) - Evaluation ofT cells and thymic serum factors in man using the rosette technique Transplantation Rev. I6,I96 -

IO) Bach J.F. , Dardenne M, and Salomon J.C. (I973)
Studies on thymus products. IV : abscence of serum "thymic activity" in adult NZB and (NZB X NZW) F1 mice. clin.exp. immunol. I4,247 -

II) Bach J.F. Judet Cl, Arce S, Dormont J. (I974) Exploration de la fonction thymique chez l'homme.
II : le phenomene des "rosettes mouton" marqueur des lymphocytes T chez l'homme -
Nouvelle Presse Médicale , 3,655 -

I2) Bach J.F, Dardenne M, Clot J. (I975)
Evaluation of serum thymic hormone andof circulating T cells in Rheumatoid arthritis and systemic lupus. sous presse.

I3) Bach J.F. et Niaudet P. (I975)
Le traitement des maladies auto-immunes : immuno-suppression ou immunostimulation. sous presse -

I4) Baker P, Barth R, Stashak P. (I970)
Enhancement of the antibody response to type III pneumococcal polysaccharide in mice treated with anti-lymphocyte sérum - J. immunol - I04,I3I3 -

I5) Bartfeld H. and Atoynatan T (I97I)
cellular immunity in systemic lupus erythematosus to nuclear antigens - Arthr. and Rheum. I4,369 -

I6) Bitter Th, Bitter F. (I97I)
In vivo and in vitro study of cell mediated immunity during the onset of systemic lupus erythematosus
Arthr. and Rheum. I4,I52 -

I7) Block S, Gibbs ch, Betty - Stevens M, Shulman L - (I968)
Delayed hypersensitivity in systemic lupus erythematosus
Ann. Rheum. Dis. 27,3II -

I8) Brain P, Gordon J. Willets W.A. (I970) -
Rosette formation by péripheral lymphocytes - Clin. Exp. Immunol : 6,68I -

I9) Brain P, and Gordon J, (I97I)
Rosette formation by péripheral lymphocytes. II : inhibition of the phenomenon - Clin. Exp. immunol 8,44I -

20) Butler W, Sharp J, Rossen R, Lidsky M, Mittal K, and gard D (I972)
Relationship of the clinical course of systemic lupus érythematosus to the presence of circulating lymphocytotoxic antibodies - Arthr. and Rheum. I5,23I -

2I) Carosella E, Mochanko K, Braun M (I974)
Rosette forming T cells in human peripheral blood at different ages - cellular immunology, I2,323 -

22) Chieregato G, Faldarini G (I964)
Sulle inierzioni intradermiche die autoleucociti, e di acidi nucleicinelle erythemato - Minerva Dermatol. 39,I08 -

23) Cousar J, Horwitz D - (I973)
Inhibition of lymphocyte activation by sera of patients with systemic lupus érythématosus- Arthr. and Rheum. I6,539 -

24) Dauphinee M, Talal N, goldstein A, and White A - (I974)
Thymosin corrects the abnormal DNA synthetic response of NZB mouse thymocytes - (auto immune disease) Proc. Nat. Acad. Sci : U.S.A. 7I,2637 -

25) Dawkins R, Zildo P, (I973)
Rosette sedimentation for separation of human T and B cells. Lancet, i, 368 -

26) Delbarre F, Pompidou A. Kahan A. Brouilhet H, Le Gô A, et Amor B (I97I)
Etude des lymphocytes du sang au cours de la maladie lupique. Path. Biol. I9,379 -

27) De Vries M and Humans W (I967) -
Pathologic changes of thymic epithelial cells and autoimmune disease in N2B, N2W and (N2B X N2W) F1 mice - Immunology, I2,I79 -

28) Dormont J, Sobel A, Galanaud P, Boelaert J, Mery Ph, et Richet G (I972) -
Exploration de l'immunité cellulaire au cours du lupus érythématosus disseminé - Journal d'urologie et de néphrologie, I2,980 -

29) Fardal R, and Winkelmann R (I965) -
hypersensitivity to desoxyribonucleic acid in cutaneous disease - Arch. Derm. 9I,503 -

30) Foad B, Khullar S, Freimer E, Kissner A and Sheon R (I975)
Cell mediated immunity in systemic lupus erythematosus - Alterations with advancing age - J. Lab. Clin. Med, 85,I32 -

3I) Gergely P, Szegedi G.Y., Fekete B, Szaro G, Petrany Gy (I973)
Rosette formation and T cells. Lancet, 883 -

32) Gershwin E, Ahmed A, Steinberg A, Thurman G, and Goldstein A (I974) -
Correction of T cell function by thymosin in New Zealand mice - J. Immunol, II3,I068 -

33) Goldman J, Litwin H, Adams L, Krueger R, Hess E, (I972)
Cellular immunity in systemic lupus erythématosus
J. Clin. Invest. 5I,2669 -

34) Grimley Ph, Decker J, Michelitch H and Frantz M (I973)
Abnormal structures in circulating lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and related diseases - Arthr. and Rheum. I6,3I3 -

35) Grumet F, Coukell A, Bodmer J, Bodmer W, and Mc Devitt H,(I97I) Histocompatibility (HL-A) antigens associated with systemic lupus erythematosus N. Engl. J. Med. 285,I93 -

36) Guilliano V, Jasin HE, Hurd P, Ziff M - (I973) - The nature of the lymphopenia in systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum. I6,II9 -

37) Gyorkey F et Gyorkey Ph. (I97I) Lupus érythemateux disséminé et virus - La Revue de Médecine I,I5 -

38) Hahn B, Osterland K (I972) - Decreased delayed hypersensitivity responses to tuberculin (P.P.D.) and trichophyton in systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum. I5,439 -

39) Hahn B, Bagby M, Osterland K - (I973) - Abnormalities of delayed hypersensitivity in S.L.E. the Am. J. Med. 55,25 -

40) Horwitz D, (I972) - Impaired delayed hypersensitivity in S.L.E. Arthr. and Rheum. I5,353 -

4I) Howie J.B, and Helyer B.J (I968) - The immunology and pathology of NZB mice - Adv. immunol. 9,2I5 -

42) Jondal M, Holm G, and Wigzell H, (I972) - Surface markerspn human T and B lymphocytes.I : A large population of lymphocytes forming non immune rosettes with sheep red blood cells - J. Exp. Med, I36.207 -

43) Katz D, Benaceraff B, (I972) - The regulatory influence of activated T cells on B cells response to antigens.Adv. immunol, 1 -

44) Kissmeyer - Nielsen F, Kjerbye K, Andersen E and Halberg (I975) HL - A antigens in systemic lupus erythematosus - Transplant. Rev, 22,I64 -

45) Kizkiss D, Touraine J.L. , Choi y (I973) The quantitation of human T lymphocytes by rosette formation - Fed. Proc. 869,3659 -

46) Lagrue G, Bariety J, Halpern B, Ky N.T. Milliez P, (I967) - Premières applications du test de transformation lymphoblastique à l'étude des maladies glomérulaires. Path. Biol. I5,8I9 -

47) Lambert P.H. and Dixon F.J. (I970) - Genesis of antinuclear antibody in NZB/W mice : role of genetic factors and of viral infections - Clin. Exp. Immunol. 6,829 -

48) Lambert H.H., Creighton D, Goodman R, Bankhurst A et Miescher P (I972) - Approche expérimentale de la pathogénie du lupus erythemateux - Journal d'Urologie et de Néphrologie I2,973 -

49) Leventhal B - Talal N (I970) - Response of NZB and NZB/W spleen cells to mitogenic agents - J. immunol. I04,9I8 -

50) Lies R, Messner R, Williams Jr. R. (I973) - Relative T cell specificity of lymphocytotoxins from patients with systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum, I6,369 -

5I) Malave I, Layrisse Z and Layrisse M (I975) - Dose dependent hyporeactivity to phytohemagglutinin in systemic lupus erythematosus - Cell. Immunol, I5,23I -

52) Mellors R, Aoki T, Huebner R, (I969) Further implication of murine leukemia - like virus in the disorders of NZB mice - J. Exp. Med. I29,I045 -

53) Messner R, Lindström F, Williams Jr. R, (I973) - Peripheral blood lymphocyte cell surface markers during the course of systemic lupus erythematosus - J. Clin. Invest. 52,3046,

54) Messner R, (I974) - Clinical aspects of T and B lymphocytes in rheumatic diseases - Arthr. and Rheum. I7,339 -

55) Mittal K, Mickey M, Terasaki P - (I968) Serotyping for homotransplantation - Refinement of microdoplet lymphocyte cytotoxicity test - Transplantation, 6,9I3 -

56) Mittal K, Rossen R, Sharp J, Lidsky M, Butler W (I970) Lymphocyte cytotoxicity antibodies in systemic lupus erythematosus - Nature, 255, I255 -

57) Moulias R, Goust J.M., Reinest Ph, Devillechabrolle A, Muller Berat C.N. Hereman C, Godeau P (I972) - Le test de migration en présence d'ADN des leucocytes au cours du lupus erythemateux disséminé. Nouv. Presse. Med. I,I403 -

58) Nies K, Brown J, Dubois E, Quismorio F, Friou G, Terasaki P.- (I974) - Histocompatibility (HL - A) antigens and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum. I7,397 -

59) Ooi B, Orlina A, Pesce A, Mendoza N, Masaitis L, and Pollak V (I974) - Lymphocytotoxic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus - Clin. Exp. Immunol. I7,237 -

60) Ores R, and Lange K - (I964) -
Skin test for the diagnosis of systemic lupus erythematosus.
Amer. J. Med. Sci. 248,562 -

6I) Papamichail M, Holborow E, Keith H, and Currey H.L.F. (I972)
Subpopulations of human peripheral blood lymphocytes distinguished by combined rosette formation and membrane immunofluorescence - Lancet, 2,64 -

62) Patrucco A, Rothfield N.F. , Hirschborn H, (I967)
The response of cultured lymphocytes from patients with S.L.E. Arthr. and Rheum. IO,32 -

63) Paty J, Sienknecht Ch, Townes A, Hanissian A, Masi A,(I974)
Impaired cell mediated immunity in systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum. I7,324 -

64) Playfair S.H.L. (I97I) -
Strain differences in the immune responses of mice. III : A raised tolerance threshold in NZB thymus cells - Immunology. 2I,I037 -

65) Scheinberg M, Cathcart E, (I974) -
Bcelland T cell lymphopenia in systemic lupus erythematosus cell. immunol. I2,309 -

66) Senyk G, Hadley W, Attias M, Talal N, (I974) -
Cellular immunity in S.L.E. - Arthr. and Rheum. I7,553 -

67) Shirai T, and Mellors R.C. (I972) -
Natural cytotoxic autoantibody against thymocytes in NZB mice - Clin. Exp. Immunol. I2,I33 -

68) Siegal F, Wernet P, Thoburn R, Bentwich Z, Winchester R, and Kunkel H, (I974) -
antilymphocyte antibodies in systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum. I7,50I -

69) Staples P, and Talal N, (I969) -
Relative inhability to induce tolerance in adult (NZB / NZW) F1 mice - J. Exp. Med. I29,I23 -

70) -Stastny P. and Ziff M (I97I) Antibodies against cell membrane constituents in systemic lupus erythematosus and related diseases - I : Cytotoxic effect of serum from patients with systemic lupus erythematosus for allogeneic and for autologus lymphocytes - Clin. Exp. Immunol. 8,543 -

7I) Stastny P and Ziff M. (I97I) - Direct lysis of lymphocytes by complement in patients with systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum. I4,733 -

72) Stastny P (I972) -
The distribution of HL - A antigens in black patients with systemic lupus erythematosus (S.L.E.) Arthr. and Rheum. I4,455 -

73) Steinberg A. (I974) -
Pathogenesis of auto-immunity in new Zealand Mice - Arthr. and Rheum. I7,II -

74) Stutman O, Yunis E and good R (I968) -
Deficient immunologie functions of NZB mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med, I27,I204 -

75) Suciu - Foca N, Buda J.A., Thiem T, Reemtsmak, (I974) -
Impaired responsiveness of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus - Clin. Exp. Immunol. I8,295 -

76) Terasaki P, Mottironi V, Barnett E. (I970) -
Cytotoxins in disease Autocytotoxins in lupus - New. Engl. J. Med. 283,724 -

77) Toh B, Roberts-THomson I, Mathews J, Whittingham S and Mackay I (I973) -
Depression of cell mediated immunity in oldage and the immunopathie diseases, lupus erythermatosus, chronic hepatitis, and Rheumatoid arthr. is - Clin. Exp. Immunol. I4,I93 -

78) Wara D, Goldstein A, Doyle N and Amman A, (I975)
Thymosin activity in patients with cellular immonodeficiency -
N. Engl. J. Med. 70 -

79) Waters H, Konrad P, Walford R, (I97I)
The distribution of HL-A histocompatibility factors and
genes in patients with systemic lupus erythematosus -
Tissue Antigens, I, 68 -

80) Wernet P, Fotino M, Thoburn R, Moore A, Kunkel H (I973) -
Blockage of lymphocyte surface antigens and the shedding
phenomenon in systemic lupus erythematosus - Arthr. and Rheum.
I6,I37 -

8I) Williams Jr R, Debord J, Messner R, Mellbye O (I972)
Studies of T and B cells in patients with rheumatoid
arthritis and systemic lupus. Arthr. and Rheum. I5,46I -

82) Williams Jr R, Lies R, Messner R, (I973) -
Inhibition of mixed leucocyte culture responses by serum
and gamma globulin fractions from certain patients with
connective tissue disorders - Arthr. and Rheum. I6,597 -

83) Williams Jr R, Deboard J, Mellbye O, Messner R, and
Lindström F - (I973) -
Studies of T and B lymphocytes in patients with connective
tissue diseases - J. Clin. Invest, 52,283 -

84) Winchester R. Winfield J.B. Shu Man Fu, Wernet P and
Kunkel H (I975) -
Studies on antilymphocyte antibodies in patients with
rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus -
Rheumatology, 6,20 -

85) Wittingham S and Mackay I (I973) -
Rosette formation by human thymocytes - Cell. immunol.
6,362 -

86) Wybran J, Levin A, Spitler L, Fudenberg H (I973) -
Rosette forming cells,immunologic deficiency diseases
and transfer factor - New.Engl.J. Med. 288,7IO

87) Yata J, Tsukimoto I and Tachibana T (I973) -
Human lymphocyte subpopulations -
Human thymus - lymphoid tissue (HTL) antigen-positive
lymphocytes forming rosettes with sheep erythrocytes ,
HTL antigen-negative lymphocytes interacting with antigen.
antibody.complement complexes -
Clin.Exp. Immunol I4,3I9 -

88) Zatz M, Mellors R, Lance E, (I97I) -
Changes in lymphoid population of ageing CBA and NZB mice -
Clin.Exp. Immunol 8,49I -

89) Scheinberg M, Cathcart E, Goldstein A, (I975) -
Thymosininduced reduction of "null cells "in peripheralblood
lymphocytes of patients with systemic lupus erytermatosus
Lancet, 424 -

Vu, le Président de thèse

M. le Professeur HAMBURGER

Vu, le Doyen de la faculté
XAVIER BICHAT

M. le Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'Imprimer
le Président de l'Université Paris VII

Michel ALLIOT.